FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1975 - N* 92

# CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EPIDERMODYSPLASIE VERRUCIFORME DE LEWANDOWSKY LUTZ

## à propos d'une observation avec déficit immunitaire.

**THESE**

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 18 décembre 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Ingrid GAMBERT née VERIN

née le 1er août 1948 à PARIS 8e

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1975 - N*

---

# CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'EPIDERMODYSPLASIE VERRUCIFORME DE LEWANDOWSKY LUTZ

## à propos d'une observation avec déficit immunitaire.

**THESE**

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 18 décembre 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Ingrid GAMBERT née VERIN

née le 1er août 1948 à PARIS 8e

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

# PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M.F. BARON : Professeur honoraire
Melle G. PALLOT : Professeur honoraire

## Professeur titulaires

| | |
|---|---|
| Anatomie et Organogénèse | P. BARRY |
| Biochimie | P. PADIEU |
| Biophysique | P. GAILLIARD |
| Carcinologie | F. CABANNE, Doyen honoraire |
| Clinique Chirurgicale | H. VIARD |
| Clinique Médicale | P. CORTET |
| Clinique Obstétricale et Gynécologique | J. JAHIER |
| Clinique Médicale Infantile | M. ALISON |
| Clinique Neuropsychiâtrique | J. BALLIVET |
| Hépatologie - Gastroentérologie | Cl. KLEPPING |
| Histologie | G. RUCART |
| Maladies Infectieuses | F. DESTAING |
| Médecine Légale et Toxicologie | A. MARIN |
| Pathologie Chirurgicale | C. FERRY |
| Pathologie Médicale | R. PUTELAT |
| Physiologie | J. KLEPPING |
| Sémiologie Médicale | J.B. BOUHEY |

## Professeurs sans chaire

| | |
|---|---|
| Anatomie Pathologique | R. MICHIELS |
| Biochimie | J. DEDREUX |
| Médecine Préventive et Santé Publique, Hygiène | C. CARON |
| Parasitologie | Mme Y. ROUGET |
| Chirurgie Générale | P. AUPECLE |
| Radiologie (Radiodiagnostic) | J.P. MABILLE |

Maîtres de Conférences Agrégés

| | |
|---|---|
| Anatomie et Organogénèse | J.M. AUTISSIER |
| Anesthésiologie | B. CAILLARD |
| Carcinologie | J. GUERRIN |
| Chirurgie Générale | S. BRIET |
| | G. PIGANIOL |
| Gynécologie et Obstétrique | J. SALASC |
| | J.P. FELDMAN |
| Hématologie et Maladies du sang | A. DUZER |
| Médecine Expérimentale, Immunologie | F. MARTIN |
| Médecine Interne | M. GAUDET |
| | P. LOUIS |
| Néphrologie | G. RIFLE |
| Neurochirurgie | A. THIERRY |
| Neurologie | A. DUMAS |
| Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive | P. GRAMMONT |
| Parasitologie | P. CAMERLYNCK |
| Pédiâtrie et Génétique Médicale | J.L. NIVELON |
| Pharmacologie | A. ESCOUSSE |
| Physiologie | J.P. DIDIER |
| Pneumologie, Phtisiologie | L. JEANNIN |
| Radiologie, radiodiagnostic | M. WEILLER |
| | D. BINNERT |
| Radiologie, radiothérapie | J.Cl. HORIOT |
| Rhumatologie | J. STRAUSS |

Agrégés libres

| | |
|---|---|
| Dermatologie, Vénéréologie | J.L. CHAPUIS |
| Opthalmologie | P.G. MOREAU |
| Urologie | R. GAYET |

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

---

JURY DE LA THESE

Président : Professeur P. PADIEU

Membres : Professeur P. AGACHE
Professeur J.L. CHAPUIS
Professeur Agrégé F. MARTIN

---

A MON MARI

A MES FILLES, ARMELLE ET NADEGE

A MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MES GRANDS-PARENTS

A MON BEAU-FRERE ET A MA BELLE-SOEUR

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. PADIEU

Il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Son amitié nous est précieuse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. AGACHE

Nous lui sommes reconnaissant de l'enseignement reçu et de la coopération qu'il a eue la gentillesse d'apporter à ce travail.

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.L. CHAPUIS

Il nous a fait l'honneur de nous juger et de nous accepter parmi ses élèves.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE F. MARTIN

Nous le remercions pour l'honneur qu'il nous fait de nous juger et l'assurons de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. GAVANOU

Il a eu la gentillesse de nous fournir l'observation de notre malade, et sa grande disponibilité nous a été très utile.

Nous l'en remercions vivement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR D. LAMBERT

Il nous a suggéré de réaliser cette étude et nous a soutenue par ses conseils.

Qu'il en soit beaucoup remercié.

A MESSIEURS LES DOCTEURS M. GUIGUET, J.M. TURC, R. LAURENT, M. BORDES ET A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. OPPERMANN, en remerciement de leur collaboration technique avisée.

NOUS TENONS A REMERCIER, EN LA PERSONNE DE LEUR DIRECTEUR MEDICAL, le DOCTEUR R. TRIAU, LES LABORATOIRES MERIEUX POUR LEUR AIDE MATERIELLE ET BIBLIOGRAPHIQUE.

A nos maîtres des Hôpitaux de Dijon et de Beaune

A tous nos maîtres de la Faculté de Médecine de Dijon

# S O M M A I R E

I - I N T R O D U C T I O N ..... p. 1

II - H I S T O R I Q U E ..... p. 2

III - D E F I N I T I O N ..... p. 8

IV - O B S E R V A T I O N C L I N I Q U E ..... p. 9

A - HISTOIRE DE LA MALADIE ..... p. 9

B - EXAMEN CLINIQUE ..... p. 10

C - EXAMENS PARACLINIQUES ..... p. 14

1° - Anatomopathologiques ..... p. 14

a) - Microscopie optique ..... p. 14

α) 1er examen

β) 2ème examen

γ) Etude histoimmunologique

b) - Microscopie électronique ..... p. 16

α) Matériel et méthodes

β) Résultats

2° - Biologiques ..... p. 20

a) - Bilan hématologique ..... p. 20

b) - Bilan biochimique ..... p. 21

c) - Bilan de l'immunité à médiation humorale ..... p. 22

d) - Bilan de l'immunité à médiation cellulaire ..... p. 30

e) - Recherche des antigènes d'histocompatibilité .... p. 31

f) - Caryotype ..... p. 31

V - DESCRIPTION DE L'EPIDERMODYSPLASIE VERRUCIFORME..... p. 32

A - CIRCONSTANCES D'APPARITION..... p. 32

B - ETUDE CLINIQUE..... p. 35

C - ETUDE PARACLINIQUE..... p. 37

1° - Microscopie optique..... p. 37

2° - Microscopie électronique..... p. 39

3° - Autoradiographie..... p. 40

4° - Examens biologiques..... p. 40

D - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL..... p. 42

E - TRAITEMENT..... p. 46

1° - Traitement local..... p. 47

2° - Traitement général..... p. 47

F - DONNES RECENTES CONCERNANT LES PAPILLOMES VIRAUX ET L'EPIDERMODYSPLASIE VERRUCIFORME..... p. 49

1° - Description du virus de la verrue plane..... p. 49

2° - Aspects immunologiques des papillomes viraux..... p. 49

a) - Cliniques

b) - Biologiques

3° - Relations virus-cellules épithéliales infestées.. p. 51

4° - Relations virus du papillome de Shope - virus de la verrue..... p. 52

5° - Transformation épithéliomateuse de la verrue..... p. 53

VI - D I S C U S S I O N..... p. 55

VII - C O N C L U S I O N..... p. 58

VIII - B I B L I O G R A P H I E..... p. 59

# I - INTRODUCTION

L'épidermodysplasie verruciforme (EV) de Lewandowsky-Lutz associe des lésions tumorales bénignes d'origine virale (verrues planes) à des lésions malignes (Bowen, carcinome spinocellulaire, exceptionnellement basocellulaire).

Ce mode de transformation maligne de lésions virales bénignes constitue l'intérêt fondamental de l'affection, seul exemple connu chez l'homme.

Le virus en cause, virus intranucléaire de la classe des virus oncogènes à DNA, joue probablement un rôle dans le déclenchement des dégénérescences malignes, mais ce mécanisme demeure inconnu.

L'existence chez notre malade d'un déficit immunitaire net nous conduit à reprendre l'étude étiopathogénique de cette affection après discussion des problèmes nosologiques.

En effet, l'E.V. est-elle une forme généralisée de verrues planes développées chez des sujets présentant une prédisposition spéciale, souvent familiale, ou est-ce une dermatose très particulière caractérisée par une anomalie génétique diminuant la résistance des cellules épidermiques aux agressions du virus des verrues ?

## II - H I S T O R I Q U E

L'histoire de cette dermatose commence avec la présentation en 1920, au Congrès de Zurich, par LEWANDOWSKY, d'un cas de "dermatose non encore décrite" qu'il dénomma épidermodysplasie verruciforme (131).

Cette observation est détaillée deux plus tard dans la publication princeps de LEWANDOWSKY et LUTZ (73) : une femme de 29 ans, née de parents consanguins, présente depuis la naissance, sur tous les téguments, un semis de papules rondes, plates ou polygonales, de dimensions diverses, de 1 mm à 2 cm de diamètre, de teinte rouge ou violacée, recouverte de squames grises, jaunâtres, facilement détachables à la curette, d'intensité variable suivant les localisations ; sur les mains, les papules ressemblent à des verrues planes. L'histologie montre un aspect de verrues planes banales avec quelques variations suivant la localisation des éléments étudiés. De plus, la malade présente deux tumeurs frontales, l'une depuis deux ans, l'autre depuis six mois, que l'histologie identifie comme étant des épithéliomas basocellulaires ; la malade meurt subitement huit mois plus tard d'une infection grippale.

Dès cette époque, les auteurs soulèvent l'hypothèse de la transformation épithéliomateuse de certains éléments d'épidermodysplasie verruciforme ; ils concluent que : "pour l'instant, on doit considérer cette dermatose comme un type particulier d'anomalie congénitale, et nous conseillons le nom d'épidermodysplasie verruciforme à cause de la similitude qu'on ne saurait méconnaître avec les verrues planes".

De nombreux cas sont décrits dans les années suivantes : FUCHS (35), dès 1922, publie un cas de "dyskératose particulière" qu'il considère comme une génodermatose, mais sans transformation cancéreuse au moment de l'observation. Des publications japonaises reprennent cette même conception, mais en 1926, HOFFMANN (51) et KOGOJ (65) estiment que l'EV n'est qu'une verrucose généralisée s'appuyant sur les arguments suivants : combinaison constante de l'EV aux verrues planes et vulgaires avec formes de passage intermédiaire et vacuolisation cellulaire.

GLAUBERSOHN (41) en 1929, TARNABUONI (120) émettent la même opinion, mais MASCHKILLEISON en 1931 (78) considère l'EV comme

une dystrophie congénitale à tendance précancéreuse.

En 1936, A. CIVATTE (15) classe l'E.V. dans les érythrokératodermies naeviques précancéreuses.

Un nombre important de publications concernant l'E.V. voit alors le jour, mais en 1939, WISE et SATENSTEIN (133), dans une revue de la littérature, considèrent que seulement la moitié des 28 cas relatés semblent correspondre à l'état originel décrit par LEWANDOWSKY et LUTZ (73) ; ce sont les premiers qui décrivent les cellules claires dans la couche basale de l'épiderme des lésions, mais aussi dans la peau normale ; ce caractère leur fait conclure à une modification naevique se manifestant par une dysplasie des cellules épidermiques.

La même année, l'hypothèse d'une origine porphyrinurique est soulevée par WENDLBERGER (131), et pour SULLIVAN et ELLIS (119), l'E.V. apparaît comme une dermatose héréditaire récessive attribuée à une résistance diminuée au virus des verrues ; ils précisent les points essentiels de l'E.V. : incidence familiale, apparition précoce des lésions, leur multiplication considérable, chronicité et tendance aux transformations malignes dans les parties exposées à la lumière.

Les années suivantes voient l'éclosion de publications d'E.V. "authentiques" où l'on note très souvent la présence de transformation épithéliomateuse et de cancers cutanés chez les sujets jeunes (BIZZOZERO (7) ; WALSMAN et MONTGOMERY (129) ; COSTA et JUNQUERA (17).

En 1944, PAUTRIER (97) assimile l'E.V. à une verrucose généralisée. La même année BONJEAN (9), dans sa thèse , considère la maladie de Lewandowsy-Lutz comme une entité morbide, la classe parmi les dystrophies cutanées et en fait une génodermatose précancéreuse.

En 1946, LUTZ (74) réussit des inoculations positives pour la première fois ; il adopte l'hypothèse virale faisant de l'E.V. une verrucose généralisée ; la différence avec les verrues banales reposerait sur un terrain particulier prédisposant.

En 1947, FERREIRA MARQUES et ZUBIRI VIDAL (34) trouvent la même structure histologique dans les lésions verruciformes et les cellules cancérisées, et proposent le nom d'"épithéliome épidermodysplasique".

En 1948, MIDANA (81), à propos de quatre cas, réfute la théorie uniciste de LUTZ de 1946 et considère l'E.V. comme une dermatose congénitale.

En 1953, DEGOS et coll. (20),se referant aux lésions bowénoïdes rencontrées dans l'arsenicisme chronique (84),recherchent l'arsenic dans les cheveux de leur malade mais ne peuvent mettre en évidence un taux différent de la normale.

Les années suivantes voient périodiquement les partisans de la théorie uniciste et de la génodermatose s'opposer, et BAPTISTA (4) en 1957, dans une intéressante révision générale des cas d'E.V., passe en revue toute la littérature pour conclure à une génodermatose se fondant sur les arguments suivants : fréquente appartenance de ces malades à une même famille, présence de caractères histologiques spécifiques, échec des tentatives d'inoculation, résistance à tous les traitements et transformation cancéreuse.

Peu de temps après, paraît une étude de JABLONSKA et MILEWSKI (55) où les auteurs rapportent des auto et même hétéro-inoculations ; ils concluent leur article : "nous-mêmes avons l'impression qu'aucun critère diagnostique ne paraît absolument pathognomonique pour permettre d'affirmer une distinction entre l'E.V. et la verrucose généralisée, mais qu'il s'agit plus d'une différence d'ordre quantitatif". En même temps, LUTZ (75), dans une nouvelle observation,estime que "l'E.V. serait en définitive à considérer comme une verrucose disséminée et la vacuolisation particulière comme suite d'une certaine propriété de la peau du patient traité : le terrain familial, l'existence d'un terrain différent, occasionnel, doivent suffire comme explication".

En 1959, G. WOLFOWICZ (134), dans sa très intéressante thèse à propos de deux cas, soulève l'hypothèse suivante : "il est possible que l'E.V. soit due à un virus du type de celui des verrues ; mais ce dernier se trouverait sur un terrain particulier (rôle de la génétique) et déterminant de ce fait des lésions un peu différentes, dégénérant le plus souvent en épithéliomas, et non inoculables : il deviendrait alors un virus "masqué" à l'image de celui du papillome de SHOPE inoculé à une race spéciale de lapin. Tout se passerait comme si le virus était soumis à des agents agressifs provenant de la nature même du terrain, chimiques, chromosomiques ; ou bien l'absence d'une substance chimique déterminée ou d'un groupement enzymatique empêcherait le virus d'accomplir la dernière phase de son cycle évolutif, et de cette opposition naîtraient les lésions verruciformes précancéreuses. Si cette hypothèse pouvait être vérifiée, la maladie de Lewandowsky-Lutz pourrait être

le lien qui unit cancérologie et virologie tout en s'appuyant sur des facteurs génétiques".

Il est frappant de voir avec quelle clairvoyance G. WOLFOWICZ, dans sa conclusion en 1959, présentait une théorie qui n'allait être vérifiée qu'en 1966 par RUITER et VAN MULLEN (109) qui ont publié le premier cas d'E.V. où l'on ait pu mettre en évidence au microscope électronique la présence intranucléaire de virus ; en effet, ce virus a été trouvé dans les différentes biopsies où l'image était typique de l'E.V. et présentait une similitude ou tout au moins une relation de groupe, avec le virus des papillomes (PaPoVavirus).

En 1967, AARONSON et LUTZNER (1) mettent également en évidence un PaPova Virus dans les lésions d'E.V. et suggèrent que le virus de la verrue vulgaire pourrait être un agent cancérogène chez des patients prédisposés génétiquement.

En 1968, JABLONSKA et coll. (57) et BAKER (3) retrouvent le même virus dans le noyau des cellules superficielles, ses dimensions, sa forme, sa nature cristalloïde correspondant aux données établies par WILLIAMS et coll. (132) et NOYES (89) pour définir les caractères du virus verruqueux.

En 1969, GIANOTTI et coll. (39) confirment ces données de microscopie électronique et mentionnent qu'ils ne peuvent retrouver le virus dans les cellules tumorales, ce qui est bien en accord avec la théorie de ZILBER (139) qui affirme que le virus n'a plus besoin d'être présent dans chaque cellule tumorale à partir du moment où la tumeur est une transformation néoplasique de cellules par infection moléculaire par l'acide nucléique du virus tumoral ; une fois transformées, de telles cellules peuvent se reproduire sans virus, et le virus n'a pas besoin d'être présent pour maintenir le caractère tumoral des cellules.

Selon GIANOTTI et coll. (39), la formation de vacuoles dans le cytoplasme de cellules en voie de transformation pourrait être chez l'homme l'expression de l'effet cytopathogénique caractéristique du groupe des PaPoVavirus.

TSUJI et coll. (129), SCHELLANDER et FRITSCH (114), OKAMOTO et coll. (92), GRUPPER et coll. (40), NISHIBU (88), EICHENBERGER et coll. (32), VACCARI (126) démontrent définitivement au cours des années 1970 à 1972 la présence d'un virus appartenant au groupe des

PaPoVa virus (papillomes - polyome - vacuolating agent).

Un des premiers virus responsable de tumeurs cutanées décrit a été le virus provoquant des papillomes sur la peau du lapin (SHOPE) (116). Ce virus présente la particularité d'induire une lésion maligne chez le lapin domestique alors que chez le lapin sauvage, il ne suscite même à l'état endémique que des verrues profuses ; de plus, le virus du papillome de Shope est présent dans les lésions bénignes mais ne peut être retrouvé dans les lésions dégénérées, comme c'est le cas dans l'E.V. (GIANOTTI et coll. (39), GRUPPER et coll.(46), OKAMOTO et coll. (92). Cette ressemblance entre le papillome de Shope et l'E.V. a conduit à rechercher l'incorporation de thymidine tritiée dans les cellules pâles haut situées dans l'épiderme ; en effet, les papillomes induits par le virus de Shope montrent une incorporation dans les cellules haut situées de la couche granuleuse (CROISSANT et ORTH) (18) et(RASHAD et EVANS) (102). Cette incorporation ne se produit ni dans la peau normale (DELESCLUSE et coll.) (23),(LACHAPELLE et GILLMAN) (67), ni dans les papillomes induits par les carcinogènes chimiques (RASHAD et EVANS ) (102).

L'étude autoradiographique de la synthèse de l'ADN par les cellules épidermiques dans l'E.V. commencée en 1968 par LANGNER et coll. (68), poursuivie par DELESCLUSE et coll. (23, 24, 25, 26, 27) a montré que cette synthèse d'ADN dépend de l'aspect normal vacuolaire des cellules et de la bénignité ou de la malignité des lésions : dans les lésions bénignes, le nombre des noyaux marqués est considérablement élevé au niveau de la basale et des assises suprabasales, alors que dans les lésions transformées en maladie de Bowen, le nombre des cellules synthétisant l'ADN est légèrement augmenté, mais les cellules de la partie superficielle de l'épiderme ne sont pas marquées.

Ces méthodes autoradiographiques sont donc venues soutenir l'hypothèse virale ; récemment MORENO et PRUNIERAS (85) ont montré que la réparation de l'ADN de fibroblastes de malades atteints d'E.V. après microirradiation ultraviolette n'est pas atteinte.

VIAL, dans sa thèse (127), en 1974, conclut à l'étiologie virale de l'affection et propose l'hypothèse de l'induction d'un cycle transformant par le virus sous contrôle immunologique ; son

observation semble mettre en évidence un déficit de l'immunité cellulaire fondée sur la dépression des lymphocytes T et sur la constatation de sensibilisations cutanées négatives.

Récemment, YABE et SADAKANE (138) suggèrent aux vues d'expériences de microscopie électronique et d'immunofluorescence, que le virus de l'E.V. est très proche de celui des verrues vulgaires humaines aussi bien sur le plan morphologique que sur le plan antigénique. Ils mettent en évidence la transformation des lésions viro-induites et confirment la théorie de ZILBER (139) : lorsque les lésions sont complètement remplacées par des cellules malignes, on ne peut y retrouver ni particules virales, ni antigènes.

## III - D E F I N I T I O N

Les quelques pages précédentes d'historique ont pu montrer à quel point les définitions de l'E.V. sont controversées, et ceci même par un des auteurs de la publications originelle (LUTZ) (74). Au cours du temps, les partisans de la théorie uniciste, faisant de l'E.V. une verrucose généralisée, et ceux de la génodermatose, se sont opposés.

En fait, il semble que les deux positions soient compatibles mais aucune, prise isolément, ne peut interpréter le caractère complexe de l'E.V. avec son incidence familiale fréquente, le polymorphisme extrême des lésions, la transformation possible des lésions verruqueuses, la chronicité et la résistance aux traitements.

L'E.V. pourrait avoir une double origine, génétique et virale; la différence entre l'E.V. et une infection banale induite par le virus des verrues serait due au terrain constitutionnel. Ce dernier pourrait être lié à une réponse immunologique altérée ou à un facteur cutané inconnu qui diminuerait la résistance des cellules épidermiques aux agressions du virus des verrues. Ainsi, le virus deviendrait cancérogène sur un terrain génétique particulier.

L'épidermodysplasie verruciforme serait donc une verrucose généralisée à potentiel malin, génétiquement déterminée.

## IV - OBSERVATION CLINIQUE

Monsieur V... Serge, 20 ans, carrossier, originaire de Perpignan, est adressé en avril 1975 au Dr. GAVANOU pour une éruption généralisée d'éléments verruqueux. Cette dermatose majeure justifie une procédure de réforme.

### Antécédents familiaux

. Mère de 43 ans, espagnole, ayant présenté deux ou trois verrues des mains vers l'âge de 12 ans, actuellement disparues.

. Père de 56 ans, n'ayant jamais présenté de verrues.
Il n'y a pas de notion de consanguinité chez les parents.

. Un frère et une soeur ayant eu quelques verrues des mains, traitées par le Nitrol* et disparues.

### Antécédents personnels

A part quelques grippes ou angines chaque hiver, le malade ne se souvient pas avoir eu de maladie de l'enfance.

### A - Histoire de la maladie

Le début remonte à l'âge de 7 ans avec l'apparition d'une dizaine de verrues sur chaque main, qui seraient survenues toutes en même temps. L'enquête épidémiologique permet de retrouver un voisin de 45 ans porteur sur les deux mains de volumineuses verrues. L'enquête génétique n'a pu être approfondie.

A 9 ans, le sujet présente une ascaridiose. Son traitement (non précisé) est suivi un mois et demi après d'une régression complète de ses verrues. Deux mois plus tard, elles réapparaissent en plus grand nombre sur les mains, les avant-bras, les coudes, les genoux et autour de la bouche.

A 12 ans, le malade se traite au Nitrol*, mais ceci est très douloureux et sans succès.

A 13 ans, il consulte un dermatologue qui prescrit un traitement local et général (non précisé).

A 15 ans, stabilisation des poussées et aplatissement des verrues des mains, mais bientôt de nouveaux éléments surgissent.

A 18 ans, apparaissent de grosses verrues sur le front ; le dermatologue coagule cinq ou six éléments.

A 19 ans, nouvelle poussée sur le front.
Puis survient l'incorporation militaire et la réforme.

B - Examen clinique

Le malade est d'un morphotype classique. La peau est sèche, finement squameuse, évoquant au niveau du tronc un état de xérodermie.

Les lésions deviennent de plus en plus saillantes au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'axe rachidien.

La face dorsale des mains présente une profusion de lésions papuleuses à type de verrues planes, rosées, de la taille d'une tête d'épingle à celle d'une lentille. Leur coalescence forme des nappes à contours irréguliers prédominant surtout au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales. Les verrues se disposent volontiers en traînée sur une griffure, réalisant ainsi le phénomène de Koebner.

Un aspect semblable de verrues planes se retrouve au niveau des genoux, des avant-bras et du dos des pieds.

Les paumes des mains et les plantes des pieds présentent également une multiplicité de formations à type de verrues planes.

Sur les coudes, l'aspect premier des lésions aurait été, d'après le malade, celui de verrues vulgaires, mais celles-ci se seraient aplanies en un an.

Sur la face antérieure du thorax, on note la présence de quelques verrues planes, sans aspect de pityriasis versicolor; l'examen pratiqué en lumière de Wood se révèle d'ailleurs négatif.

Le visage présente enfin, sur un fond de verrues planes, quelques volumineuses formations papulo-kératosiques saillantes et pseudo-croûteuses siègeant au niveau du front, des deux paupières et de la pommette gauches.

Le cou est aussi le siège de nombreuses verrues planes et

présente sur sa face latérale droite une lésion papillomateuse bourgeonnante non ulcérée dont l'aspect évoque la transformation maligne (confirmée par l'histologie).

Enfin, le cuir chevelu n'est pas épargné et présente quelques grosses verrues.

Il n'y a pas d'altérations des ongles.

L'examen des muqueuses ne révèle aucune lésion. L'état général du malade est bon.

Après biopsies, il est apparu une suppuration, et le prélèvement a pu mettre en évidence la présence de staphylocoques dorés.

Sur le plan évolutif, les lésions deviennent plus manifestes après un contact avec l'eau (bain, douche, eau de mer). Le soleil, d'après le malade, serait sans influence. Un effort ou la transpiration provoque un prurit au niveau des genoux et du front ainsi que des lésions d'eczéma au niveau de la face interne des bras.

Sur le plan radiologique, on ne constate pas d'anomalie du squelette, des membres inférieurs et supérieurs, ni des poumons.

Le bilan ophtalmologique, incluant un fond d'oeil, est normal.

L'électroencéphalogramme pratiqué le 16.5.75 ne présente pas d'anomalie et le quotient intellectuel est normal.

Aucun traitement n'a été institué à l'Hôpital Militaire de Dijon, mise à part la coagulation de la lésion transformée du cou ; en effet, le statut d'hospitalisation du malade en vue d'une éventuelle réforme ne permettait pas de pratiquer une thérapeutique générale.

Le malade a été réformé à titre définitif.

Verrues planes de la face dorsale d'une main

Formations papulo-kératosiques du front

Lésion papillomateuse de la face latérale du cou, transformée en maladie de Bowen

C - Examens paracliniques

1° - Anatomo-pathologiques

a) Microscopie optique

α) 1er examen n° 75.399 : 8160/75 (Docteur LAURENT, CHR de Besançon).

Premier fragment : face dorsale de la main gauche

"L'un des fragments qui correspond aux éléments de verrue plane est caractéristique sur le plan histologique d'un papillome viral avec présence de nombreuses cellules claires apparaissant au niveau des couches moyennes des corps muqueux et particulièrement nombreuses au niveau du stratum granulosum où elles forment des plages de cellules vacuolisées au niveau desquelles on remarque quelques grains de kératohyaline".

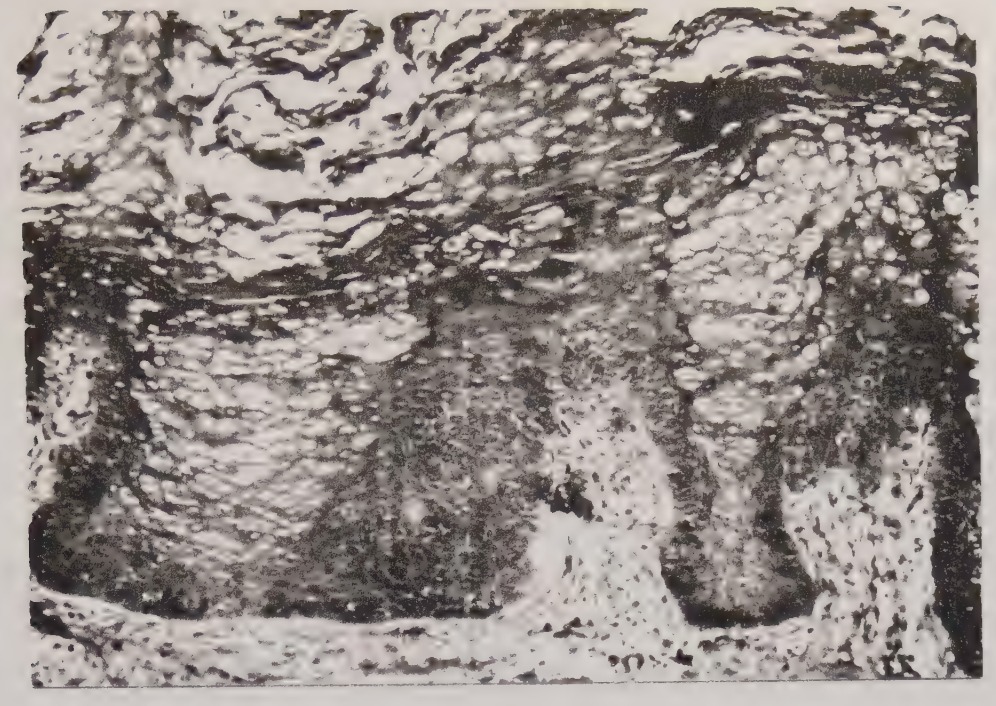
Deuxième fragment : face latérale droite du cou.

"Le second fragment qui concerne un kérato-papillome est une lésion néoplasique du type Maladie de Bowen ; on observe en effet une hyperplasie épithéliale anarchique mais surtout, ce qui frappe, c'est la poïkilocarynose particulièrement nette avec de nombreuses monstruosités nucléaires, quelques mitoses ainsi que de fréquents aspects dyskératosiques à type de cellules dyskératosiques isolées ou ébauche de globes cornés. Le derme sous-jacent est le siège d'un infiltrat inflammatoire peu dense. La production de kératine est marquée par une épaisse couche cornée. Il est intéressant de constater qu'au niveau d'une zone limitée, on remarque au niveau de la couche granuleuse des amas de cellules claires évoquant tout à fait les cellules claires de type viral".

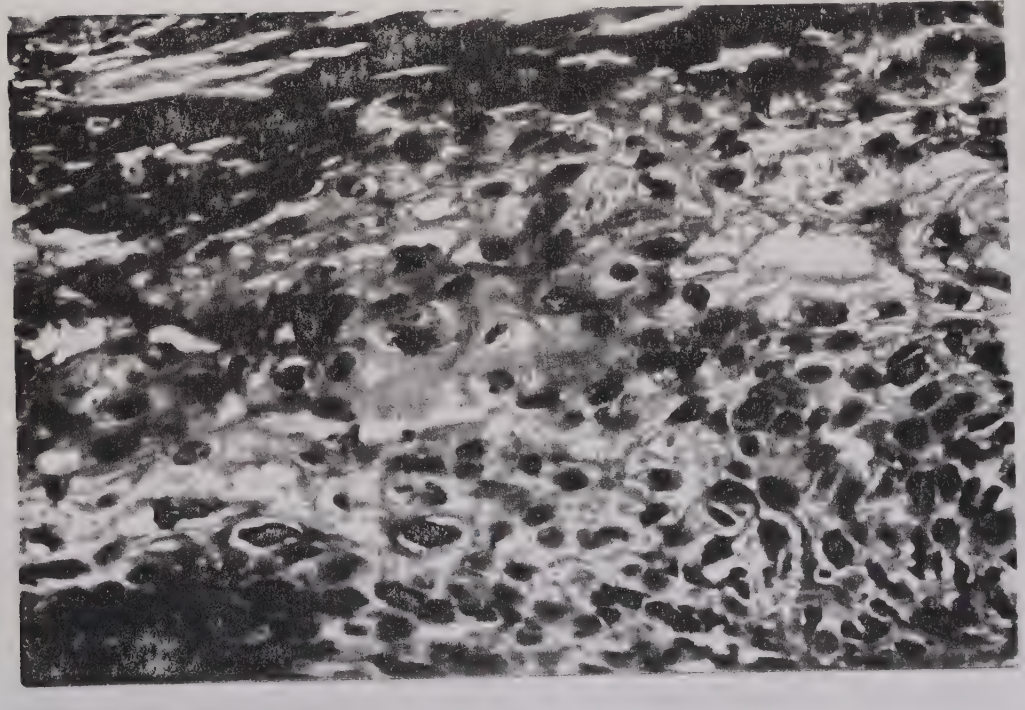
Conclusion

"1er fragment : aspect histologique de verrue plane de type viral.

2ème fragment : aspect histologique de Maladie de Bowen dont il est difficile de préciser sur ce fragment, le caractère invasif".



Aspect de papillome viral avec présence de nombreuses cellules claires (coloration hématéine-éosine).



Lésion néoplasique de type maladie de Bowen (coloration hématéine-éosine)

β) 2ème Examen n° HV 738 (Docteur BORDES, Hôpital des Armées Hyacinthe Vincent, Dijon) :

Biopsie d'une verrue plane de la région dorsale supérieure.

"Le prélèvement a porté sur une petite verrue caractérisée par une couche de kératose ortho ou parakératosique plus ou moins desquamée, reposant sur un corps muqueux de Malpighi très acantosique. A ce niveau, les cellules subissent d'importantes lésions de clarification cytoplasmique et présentent un noyau volumineux, irrégulier et hyper-chromatique, souvent nucléolé. Il n'existe pas d'inclusions de type viral.

Le derme sous-jacent est fibrosé et discrètement enflammé. Il ne présente pas de lésions importantes de papillomatose".

γ) Etude histoimmunologique

(Docteur M. BORDES, Hôpital des Armées Hyacinthe Vincent, Dijon).

Une technique d'immunofluorescence directe (Sainte Maries) (113) a été utilisée afin de détecter in situ la présence ou l'absence d'immunoglobulines sériques spécifiques du virus ou du métabolisme viral.

Sur un fragment de verrue plane du dos, aucune fixation spontanée n'a été observée.

Après incubation avec des Gamma-globulines (Gamma 16* Mérieux) pendant 20 minutes, lavages soigneux au tampon phosphate, on a observé une fixation très faible ne concernant que les IgG.

b) - Microscopie électronique

(Professeur P. AGACHE, Docteurs R. LAURENT et D. LAMBERT, CHR de Besançon)

α) Matériel et méthode

Après prélèvement d'une verrue plane du dos de la main sous anesthésie locale, le fragment biopsique est immédiatement fixé dans une solution tamponnée de glutaraldéhyde à 3 % pendant deux heures à 4°C. Il est post-fixé au tétroxyde d'osmium à 1,5 % pendant une heure trente minutes à 4°C. Une déshydratation progressive dans

l'alcool éthylique précède l'inclusion à l'Epon.

Les coupes semi-fines et ultrafines sont obtenues sur un ultramicrotome REICHERT OMU 2.

Les coupes semi-fines sont colorées par le bleu de Toluidine et par le bleu de Méthylène-Bleu Azur (RICHARDSON et coll.) (106).

Les coupes ultrafines recueillies sur grilles sont d'abord contrastées par la solution filtrée d'acétate d'uranyle à 5 % dans l'eau bidistillée pendant trente minutes à l'abri de la lumière et à la température ambiante. Puis elles sont colorées par la technique de REYNOLDS (105) pendant vingt minutes à l'abri de la lumière et du $CO_2$. Les examens des grilles en microscopie électronique ont été réalisés sur un appareil SIEMENS ELMISCOPE 101 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté de Médecine de Besançon, Pr. A. OPPERMANN).

β) Résultats

L'étude ultrastructurale des cellules claires de verrue plane a permis de mettre en évidence :

1. La présence de particules virales en formations denses pseudo-cristalloïdes dans les noyaux des seules cellules claires immédiatement sous-jacentes à la couche cornée. Ces particules denses mesurent de 35 à 40 nanomètres de diamètre (diamètre habituellement trouvé pour le virus de la verrue humaine en coupes tissulaires). Dans le cytoplasme clarifié de ces volumineuses cellules claires, on trouve des granulations très denses, de taille variable, nettement limitées, morphologiquement assimilées à des granules de kératohyaline, mais généralement non associées aux tonofilaments ; cependant quelques unes d'entre elles ont la morphologie normale des grains de kératohyaline associées aux tonofilaments.

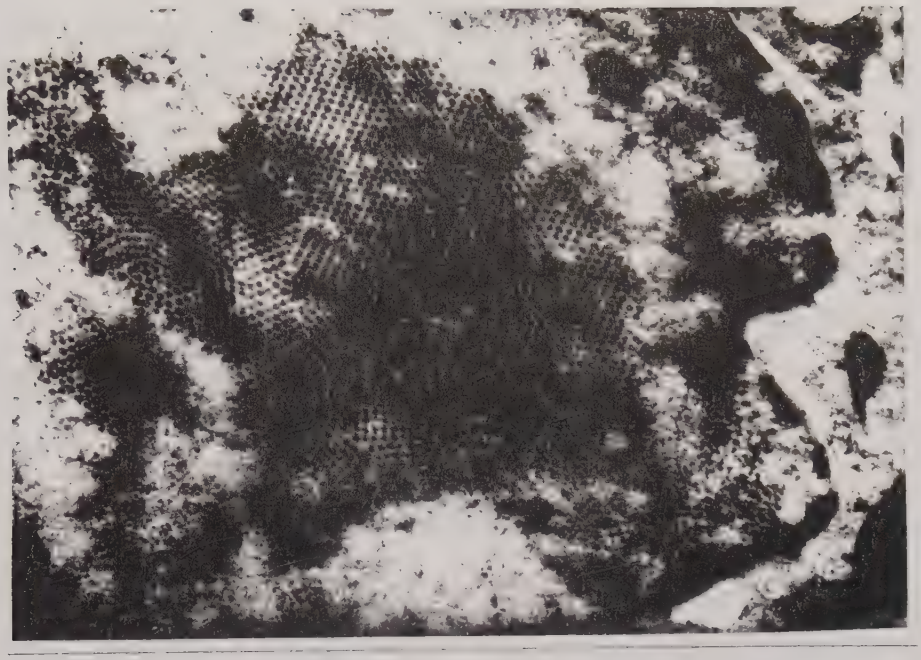
2. La clarification du cytoplasme et du noyau des cellules claires. Les cellules claires les plus bas situées dans le stratum spinosum ne contiennent pas de grains de kératohyaline. Le plus souvent, la clarification du cytoplasme est étendue à l'ensemble de la cellule où l'on observe une raréfaction des organites cellulaires: reticulum endoplasmique, mitochondries souvent vacuolaires, tonofilaments raréfiés et dispersés dans le cytoplasme, quelquefois associés aux grains de kératohyaline.

On trouve fréquemment dans le cytoplasme :

- des vacuoles optiquement vides ou contenant un matériel floconneux

- des amas de granulations denses situées fréquemment près du noyau ; le diamètre de ces particules mesure 15 à 20 nanomètres : il ne s'agit donc pas de particules virales, ni de ribosomes.

Enfin, plusieurs cellules claires possèdant un noyau dont le nucléoplasme montre des zones confluentes de clarification avec margination de la chromatine. Il n'a pas été observé de particules virales dans les cellules claires du stratum spinosum et des couches profondes du stratum granulosum.



Micrographie électronique mettant en évidence des inclusions virales observées dans un fragment d'une verrue plane de la main.

## 2° - Examens biologiques

Le bilan biologique a été orienté vers l'exploration de l'immunité cellulaire et humorale. La classique distinction entre ces deux types d'immunité ne semblait pas devoir être retenue en raison des découvertes récentes mettant en évidence le rôle désormais ubiquitaire des lymphocytes dans les grands domaines de l'immunité : réaction d'hypersensibilité retardée, rejet de greffes, synthèse des anticorps et des médiateurs, et action cytotoxique directe (GOLOVTCHENKO et RAICHWARG) (44).

Cependant, pour des raisons de clarté d'exposé, nous présenterons l'immunité à médiation cellulaire séparée de l'immunité à médiation humorale.

### a) - Bilan hématologique

#### 1° - Numérations formules

| | 18.4.75 | 12.5.75 | 26.6.75 |
|---|---|---|---|
| Globules rouges | 4.720.000 | 5.490.000 | 5.080.000 |
| Globules blancs | 5.800 | 6.500 | 6.200 |
| Hématocrites | 44 % | 50 % | 45 % |
| Poly. neutro. | 75 | 75 | 71 |
| Poly. éosino. | 2 | 3 | 7 |
| Poly. baso. | 0 | 1 | 1 |
| Lymphocytes | 21 | 12 | 19 |
| Monocytes | 2 | 9 | 2 |

#### 2° - Vitesse de sédimentation

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1ère heure | 17 | 2 | 2 |
| 2ème heure | 43 | 6 | 5 |

3° - Groupe Rhésus : $A_1$ + (D)

4° - Test de Coombs direct et indirect = négatif

5° - Bilan de coagulation (le 13.5.75)

- TP : 12 secondes = 100 %
- TS : 2 minutes
- TC : 10 minutes.

b) Bilan biochimique

1° - Ionogramme sanguin (18.4.75)

- Na : 142 mEq/l
- K : 4,9 mEq/l
- Cl : 106 mEq/l
- RA : 28 mml CO2
- Urée : 0,37 g/l
- Glycémie : 0,87 g/l

2° - Bilan lipidique (11.5.75)

- cholestérol total : 1,6 g/l
- cholestérol estérifié : 1,2 g/l
- lipides : 5,5 g/l
- triglycérides : 0,72 g/l

3° - Bilirubine (11.5.75)

- indirecte : 5 mg/l
- directe : néant

4° - Transaminases (13.5.75)

- SGOT : 22 U.R.F.
- SGPT : 19 U.R.F.

c) Bilan de l'immunité à médiation humorale

1° - Electrophorèse des protéines (29.4.75)

| | | valeurs normales |
|---|---|---|
| - Protéines totales : 68 g/l | | |
| - Albumine | 52 | (60 %) |
| $\alpha_1$ | 4 | (4 % ) |
| $\alpha_2$ | 15 | (8) |
| $\beta$ | 12 | (11) |
| $\gamma$ | 17 | (15) |

2° - L'analyse immunochimique des protéines par immunodiffusion radiale simple (Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle en Chimie Biologique du CHR de Dijon : Professeur P. PADIEU, Docteur M. GUIGUET) pratiquée à deux reprises le 23.4.75 et le 7.7.75 a permis de mettre en évidence une concentration en immunoglobulines de type A à la limite inférieure de la normale et un effondrement du taux d'immunoglobulines de type M

| Protéines mg/100 ml de sérum | Valeurs limites | Dosage du 23.4.75 | Dosage du 7.7.75 |
|---|---|---|---|
| IgG | 800à1250 | 1060 | 1160 |
| IgA | 90à 450 | 124 | 100 |
| IgM | 60à 250 | $<23$ | $<31$ |
| $\alpha_2$céruloplasmine | 20 à 60 | 47 | |
| Complément $\beta_1C/\beta_1A$ | 123à 167 | 208 | |
| $\beta$-sidérophiline | 200à 400 | 255 | |
| $\alpha_2$macroglobuline | 150à 350 | 436 | |

3° - Exploration du sérum (5.6.75)

(Institut Mérieux à Lyon, Docteur M. Bonneau, Marcy l'Etoile par Charbonnières-les-Bains, 69).

α) - Etude de la microlymphocytotoxicité (technique Terasaki) (Tableau 1).

On note une absence d'anticorps lymphocytotoxiques décelables sur le donneur utilisé.

β) - Lymphoagglutination (Amos-Peacoke) (Tableau 2)
Négative.

γ) - Test de migration leucocytaire (Tableaux 3 et 4)

L'activité du sérum à diverses dilutions a été recherchée sur deux donneurs donnés. On observe dans les deux cas une augmentation de la migration (présence d'un facteur chimiotactique ?).

λ) - Test de transformation lymphoblastique
(Tableau 5).

On observe un accroissement de la transformation lymphoblastique (incorporation de thymidine tritiée) sous l'action de divers mitogènes (PHA, PWM, PPD) en présence du sérum du malade.

En conclusion:

Il semble exister dans ce sérum, après confirmation par un screening élargi, des facteurs :

- chimiotactiques augmentant la migration des leucocytes sanguins périphériques

- mitogéniques augmentant la transformation lymphocytaire (ou le pourcentage de lymphocytes transformés) sous l'action des différents mitogènes.

4° - Vaccinations faites antérieurement chez le malade

- BCG : le 13.11.1963 (Service des Vaccinations par le BCG, Direction de la Santé des Pyrénées Orientales).

- vaccin anti-variolique : 1957 et 18.11.66
(Service des Vaccinations Sainte Catherine de Perpignan).

TABLEAU 1 LYMPHOCYTOTOXICITE (Terasaki)

Echantillon : Sérum V.... Technique : microplaque

Lymphocytes humains : H....

Date contrôle : 5-6-75

| Dilutions | Témoin Sérum positif | Pourcentage de mortalité cellulaire Sérum V··· |
|---|---|---|
| Pur | | 11 % |
| 1/2 | 100 % | 8 % |
| 1/4 | 100 % | 8 % |
| 1/8 | 100 % | 8 % |
| 1/16 | 100 % | 8 % |
| 1/32 | 96 % | 8 % |
| 1/64 | 89 % | 7 % |
| 1/128 | 80 % | |
| 1/256 | 68 % | |
| 1/512 | 42 % | |
| 1/1024 | 21 % | |
| 1/2048 | 8 % | |
| 1/4096 | | |
| 1/8192 | | |
| 1/16384 | | |

RESULTATS : Titre témoin : 1/1024

Témoin avec C' : 7 % Témoin sans C' : 9 %

TABLEAU 2

LYMPHOAGGLUTINATION (Amos - Peacoke)

Echantillon : Sérum V...

Lymphocytes humains : H...

Date contrôle : 5-6-75

| Dilutions | Témoin Sérum positif | Sérum V... |
|---|---|---|
| Pur | +++ | — |
| 1/2 | +++ | — |
| 1/4 | +++ | — |
| 1/8 | +++ | — |
| 1/16 | +++ | — |
| 1/32 | ++ | — |
| 1/64 | ++ | — |
| 1/128 | ++ | — |
| 1/256 | ++ | |
| 1/512 | + | |
| 1/1024 | — | |
| 1/2048 | | |
| 1/4096 | | |
| 1/8192 | | |
| 1/16384 | | |

RESULTATS : Titre témoin : 1/512ème Titré échantillon : $< 1/2$

TABLEAU 3

TEST DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE

Date : 9-6-75

Produit : Sérum V···

Dilution : Pur 1/5 1/10 1/20 1/40 1/80

Sang donneur : humain (R···)

Nb Cellules blanches/Tube capillaire : $6 \times 10^6$

Avec incubation 1 h à 37°
16 h à 37°

Témoin PP Pl 122 : 100 % inhibition

| | | Poids de la surface de migration | Coefficient de stimulation | |
|---|---|---|---|---|
| Témoin (Eagle 20) | | 50,93<br>60,90<br>44,38<br>73,45 } $57,39 \pm 14,53$ | 1 | |
| Sérum V... | Pur | $107,03 \pm 6,56$ | 1,86 | |
| | 1/5 | $71,60 \pm 13,43$ | 1,24 | |
| | 1/10 | $74,75 \pm 5,61$ | 1,30 | |
| | 1/20 | $52,99 \pm 7,45$ | 0,92 | 7 % inhibition |
| | 1/40 | $51,01 \pm 8,54$ | 0,88 | 11 % inhibition |
| | 1/80 | $48,74 \pm 5,50$ | 0,84 | 15 % inhibition |

TABLEAU 4

TEST DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE



Date : 2-6-75

Produit : Sérum V...

Dilution : Pur 1/5 1/10 1/20 1/40 1/80

Sang donneur : humain (F...)

Avec incubation 1 h à 37°
16 h à 37°

Nb Cellules blanches/Tube capillaire : $6 \times 10^6$

Témoin PP Pl 122 : 96 % inhibition

| | | Poids de la surface de migration | Cœfficient de stimulation |
|---|---|---|---|
| Témoin (Eagle 20) | | 78,64<br>72,49<br>50,27<br>59,55 — 65,24 ± 14,18 | 1 |
| Sérum V... | Pur | 156,85 ± 13,59 | 2,4 |
| | 1/5 | 114,53 ± 8,55 | 1,75 |
| | 1/10 | 128,14 ± 11,83 | 1,96 |
| | 1/20 | 100,64 ± 15,52 | 1,54 |
| | 1/40 | 106,67 ± 20,99 | 1,63 |
| | 1/80 | 113,76 ± 16,59 | 1,74 |

## TABLEAU 5

## INHIBITION DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

Date : 20-6-75

Produit : Sérum V.... { PHA / PWM / PPD

Expérience : TTL 55

Donneur : P···

Nb de cellules/$mm^3$ : 1000

Nb de cellules/tube : $1 \times 10^6$

| Matériel | D P M | Viabilité cellulaire |
|---|---|---|
| Témoin cellules | 3 600 $\pm$ 176 | 550 |
| Témoin PHA | 572 208 $\pm$ 42 000 | 600 |
| + Sérum Pur | 714 853 $\pm$ 6414 | 680 |
| 1/10 | 596 390 $\pm$ 66 000 | |
| 1/100 | 521 672 $\pm$ 42 000 | |
| Témoin PPD | 117 792 $\pm$ 12 000 | 580 |
| + Sérum Pur | 133 508 $\pm$ 6204 | 560 |
| 1/10 | 84 310 $\pm$ 7500 | |
| 1/100 | 94 846 $\pm$ 11 141 | |
| Témoin PWM | 228 410 $\pm$ 19 008 | 560 |
| + Sérum Pur | 325 217 $\pm$ 25 242 | 560 |
| 1/10 | 255 243 $\pm$ 17 000 | |
| 1/100 | 244 073 $\pm$ 13 110 | |

- D.T. : 26.10.1956
  9.11.1956
  28.11.1956
  rappel 7.12.1956 et juillet, août et septembre 1968

- vaccination antipoliomyélitique :
  . 16.1.1968
  . 16.2.1968
  . 16.3.1968

5° - Sérodiagnostics (Laboratoire Central de l'Hôpital du Bocage de Dijon, Professeur CARON) le 28.6.75.

- Sérodiagnostic de la grippe A : négatif
  B : négatif
  paragrippal Sendaï : négatif
- Sérodiagnostic des oreillons : négatif
- Sérodiagnostic des adénovirus : négatif
- Sérodiagnostic des herpès : positif au 1.20
- Sérodiagnostic des cytomégalovirus : négatif
- Sérodiagnostic varicelle-zona : positif au 1/10
- Sérodiagnostic ornithose-psittacose : négatif
- Sérodiagnostic de la rougeole : négatif
- Rubéole test : positif au 1/128
- Paul-Bunnell et Davidsohn : négatif
- MNI test : négatif
- Toxoplasmose : négatif au 1/200
  : positif au 1/20

6° - Titrage des anticorps antitétaniques (le 26.6.75) par la méthode au Latex selon Eyquem (Centre de Transfusion Sanguine des Armées "Jean Julliard", à Clamart, Docteur HAINAUT).

Titre agglutinant : 1/20 (titre faible)

(Ce titre n'est pas le titre protecteur sur souris exprimé en UI/ml. On sait que le titre agglutinant :

- 1/80 ≠ 4 UI/ml
- 1/160 ≠ 6 UI/ml
- 1/320 ≠ 8 UI/ml

7° - BW

Kolmer négatif

Reiter négatif

Kline négatif

VDRL négatif

8° - ASL : 100 unités

9° - Réaction de fixation du complément du Poliovirus (17.6.75) (Hôpital d'Instruction des Armées Dégenettes à Lyon

| Poliovirus : type | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|
| | 0 | 0 | 0 |

10° - Sérologie - Bactériologie (30.6.75)

Etude de l'activité complémentaire pour une hémolyse à 50 %

CH 50 = 39 unités 50 pour 100 (taux normal : 49,5 unités 50 pour 100).

11° - Recherche d'hémagglutinines anti B (1.7.75) = négative alors que le sujet est du groupe $A_1$ + (D).

d) - Bilan de l'immunité à médiation cellulaire

1° - In vivo :

+ étude de la sensibilisation (Dr. GAVANOU)

- le 27.5.75 : Candidine ID 1/10000 = +
  CCB 1/10 = ±
  Divasta 1/10 = ±
  Tuberculine 10 UI = -
- le 4.6.75 : IDR à la tuberculine 50 UI = négative
- le 10.6.75 : Candidine 1/10000 = +
  CCB 1/5 = -
  Divasta 1/5 = -
  Tuberculine 50 UI = -

+ Test au Dinitrochlorobenzène (DNCB) (Service de Dermatologie de l'Hôpital du Bocage, Docteur LACROIX

- le 14.6.75 :

Un test au DNCB à 1 % dans l'alcool est pratiqué en épicutané ; la lecture est faite 48 heures après et une sensibilisation est effectuée

par un test au DNCB à 10 %.

- le 10.7.75, un test au DNCB à 1 % est pratiqué pour juger de l'éventuelle sensibilisation ; la lecture effectuée 48 h après se révèle négative.

2° - In vitro

+ test des rosettes spontanées (24.6.75)
(Docteur Jean-Michel TURC, Centre de Transfusion Sanguine de Dijon).

- Rosettes EA (actives) 13 % Témoin 15 %
- Rosettes ET (totales) 74 % Témoin 72 %

Normalité des rosettes T

- Rosettes B (EAC) 14 % Témoin 19 %
- Immunoglobulines de membrane 4 % Témoin 18 à 23 %

Déficit en lymphocytes B (ces immunoglobulines correspondent à 70 % des IgM)

+ électrophorèse en veine liquide des lymphocytes
(Dr. HERVE, CHR de Besançon)

Distribution électrophorétique normale
Histogramme des lymphocytes T normal

e) - Recherche des antigènes d'histocompatibilité : typage phénotypique HL.A. (Docteur J.M. TURC, Centre de Transfusion Sanguine de Dijon).

HL A.2 - HL A9/W5 - W22

f) - Caryotype le 13.5.75
(Laboratoire d'Histologie du CHR de Dijon, Professeur G. RUCART, Docteur Claude TURC).

Le caryotype obtenu est de formule masculine normale avec présence de cassures chromosomiques simples au taux de 16 %.

Ce pourcentage doit être considéré comme légèrement pathologique, le pourcentage habituel ne dépassant pas 10 à 12 %.

## V - DESCRIPTION DE L'EPIDERMODYSPLASIE VERRUCIFORME

### A - Circonstances d'apparition

1° - PIEYRE (99) en 1974 ne met pas en évidence de relation avec le sexe (sex-ratio très peu différent de 1 : 58,3 % d'homme).

2° - Age d'apparition des premières manifestations

Les premières manifestations de la maladie surviennent dans la majorité des cas vers la fin de la sixième ou septième année, et au début de la puberté. Le cas rapporté par LEWANDOWSKY en 1920 présentait son éruption depuis la naissance, et WOLFOWICZ (134) dans sa thèse rapporte 13 autres publications à début congénital. La maladie de Lewandowsky-Lutz peut donc être envisagée comme étant une maladie de l'enfance.

3° - Incidence génétique ou familiale

L'incidence génétique ou familiale est intéressante à étudier : en effet, un grand nombre de cas (12 % sur 119 cas) est issu de mariages consanguins (BAPTISTA) (4) ; l'incidence familiale, elle aussi, est accrue (18 % des cas) (4). L'affection est surtout plus fréquente chez les frères et soeurs (JABLONSKA et coll.) (58) ; RAJAGOPALAN et coll. (101) rapportent même la survenue d'une E.V. chez six filles d'une famille chinoise.

4° - Facteurs déclenchants exogènes

Souvent les lésions surviennent au cours ou au décours d'une "agression" telle une maladie infectieuse : rougeole (35), coqueluche (65), pneumonie (41) ou même tuberculose pulmonaire (65, 64, 51), s'accompagnant de manifestations signant une anergie de l'organisme.

Un traumatisme (BOLGERT) (8), des troubles digestifs graves (WENDLBERGER) (131) et des coups de soleil (RELIAS et coll.) (104) ont été aussi retrouvés.

5° - Fréquence et répartition géographique

Cette dermatose a paru rare dans les premières années suivant sa description, mais en 1973, TSOITIS et coll. (124) ont colligé 228 cas. Cette affection a été observée dans toutes les races, peut-être plus fréquemment au Japon (42 % de tous les cas publiés jusqu'en 1939 : SULLIVAN et ELLIS (119).

6° - Association à d'autres altérations

Des altérations neuropsychiques et électroencéphalographiques (16 % ) (RELIAS (104) sont souvent retrouvées ainsi que l'association à d'autres anomalies congénitales, en particulier dystrophiques (OEHLSCHLAEGEL) (90). Les troubles hormonaux sont aussi assez souvent retrouvés (BONJEAN) (9), (WOLFOWICZ) (134).

7° - Localisations

Les lésions débutent et prédominent au dos des mains, au visage et au cou. L'extension au reste du corps peut se faire de façon centripète (PIEYRE) (99). Les lésions des paumes des mains et des plantes des pieds semblent rares, ainsi que celles des muqueuses. On peut observer parfois des altérations des ongles (EMC) (70).

La localisation conditionne la morphologie comme nous le verrons dans le paragraphe suivant.

8° - Morphologie

La lésion élémentaire est une papule de forme ronde, ovale ou polygonale, à limites nettes et à surface plane, peu squameuse, non infiltrée ; cette papule varie de la taille d'un grain de mil à celle d'une lentille ; la coloration partant de la teinte normale de la peau peut prendre tous les tons de rose, en allant même parfois jusqu'au brun.

A côté des lésions rappelant les verrues planes juvéniles, on trouve souvent des éléments dont la surface verruqueuse et crevassée leur donne l'aspect de verrues vulgaires (PIEYRE) (99). Les papules sont isolées ou confluent en placards dont la disposition typique est en rosette ou linéaire, rappelant alors le phénomène de KOEBNER (AARONSON et LUTZNER) (1).

Sur le dos des mains, les papules rondes ou polygonales ont l'aspect de verrues planes.

Au niveau du cou et surtout du thorax, les éléments donnent souvent l'impression d'un pityriasis versicolor (RELIAS) (103), VIAL (127), MARILL et coll.) (76), (MIGOZZI et coll.) (82) ou d'une dyskératose folliculaire (82).

Au niveau des genoux et des coudes, les lésions prennent parfois un aspect psoriasiforme (VIAL) (127), RELIAS (104).

Sur les avant-bras, les éléments verruqueux peuvent prendre l'aspect de papules de lichen plan (RELIAS) (103), (DEGOS et coll.) (22).

Sur la paume des mains ou sur le dos des pieds, l'aspect atrophique des lésions peut faire évoquer une porokératose de MIBELLI (RELIAS et SAKELLARIOU) (103), (DEGOS et coll.) (22).

Au niveau du visage, surtout sur le front, les lésions sont plus volontiers hyperkératosiques (MIGOZZI et coll.) (82), (RELIAS et coll.) (104) ou croûteuses.

B - Etude clinique

L'épidermodysplasie verruciforme, en dehors des lésions verruciformes souvent multiples et d'aspects polymorphes, peut présenter les particularités suivantes :

- consanguinité des parents
- caractère congénital et familial
- association à des troubles neuropsychiques (troubles neurologiques à type de tics, bégaiement (VIAL) (127), retard mental fréquent (AARONSON et LUTZNER) (1), troubles électroencéphalographiques (RELIAS et coll.) (104) et à diverses anomalies dysplasiques (altération des dents, palais ovoïde (RELIAS et SAKELLARIOU (103).

1° - Etude de l'éruption verruciforme

Celle-ci débute le plus souvent dans l'enfance sur la face dorsale des mains (VIAL (127),(DEGOS et coll.)(21), (PIEYRE) (99), (BAZEX et coll.) (5), ou sur le front (GRUPPER et coll.) (46), (MIGOZZI et coll.) (82), (MARILL et coll.) (76), (RELIAS et coll.) (104), (TSOITIS et coll.) (124), plus rarement aux pieds (RELIAS et SAKELLARIOU) (103).

L'éruption verruciforme est constituée par deux types de lésions :

- petites papules, rondes ou ovales, à surface lisse et finement squameuse, de couleur jaune-brun ou rose-brun, ressemblant à des papules de verrues planes : ces lésions constituent les lésions élémentaires ; elles sont le plus souvent disséminées mais dans certaines régions (dos des mains, cou, nuque) confluent en placards à contours irréguliers
- papules plus volumineuses à surface verruqueuse et crevassée leur donnant l'aspect de verrues vulgaires.

Sur le visage et l'abdomen, les éléments sont de petite taille et fort disséminés. Sur le tronc, l'aspect de taches chamoisées leur donne souvent une allure de pityriasis versicolor.

Aux membres supérieurs, les lésions sont plus abondantes sur la face dorsale des mains et la face antéro-latérale des coudes où elles fusionnent souvent en petites plaques.

Aux membres inférieurs, les lésions prédominent sur les genoux.

Ces papules sont indolores, rarement prurigineuses (DEGOS

et coll. (21) ; ces éléments deviennent plus manifestes sous l'action du soleil ou de l'eau (RELIAS et SAKELLARIOU) (103),(BAZEX et coll.) (5), (VIAL) (127).

2° - Etude des lésions d'accompagnement

Bien que l'éruption ne soit pas prurigineuse, certaines papules grattées par le malade font place à des taches cicatricielles hypochroniques (MERKLEN et coll.) (80), (DEGOS et coll.) (22), (RELIAS et coll.) (104), (RIMBAUD et coll.) (107).

On peut voir aussi de multiples naevi pigmentaires (RELIAS et coll.) (104), des éléments molluscoïdes (RELIAS et SAKELLARIOU) (103).

Enfin, de par la topographie, on observe souvent un polymorphisme lésionnel classique mais parfois trompeur : aspect de lésions pityriasiques et de lésions séborrhéiques sur le tronc, aspect de lésions psoriasiformes sur les jambes et les coudes (RELIAS et coll.) (104).

3° - Etude des lésions dégénérées

La transformation néoplasique se fait avec prédilection dans la zone auriculo-temporo-frontale (VIAL et coll.)(128) ; cette étape dégénérative, fréquente, est toujours limitée ; les lésions épithéliomateuses sont caractérisées par des élevures kératosiques, croûteuses ou exulcérées (MIGOZZI et coll.) (82), (RIMBAUD et coll.) (107),(RELIAS et coll.) (104), à type d'épithélioma spinocellulaire. La survenue des lésions dégénérées est plus fréquente dans les zones exposées à la lumière solaire (SCHELLANDER et FRITSCH) (114), (SULLIVAN et ELLIS) (119), (PIEYRE) (99).

C - Etude paraclinique

1° - Microscopie optique

a) - Les verrues

Elles montrent une hyperkératose, une acanthose, mais pas de papillomatose. Dans les couches supérieures du corps de Malpighi et dans la granuleuse, de nombreuses cellules sont vacuolisées ; certaines ont même deux fois la taille normale ; le noyau de ces cellules peut montrer un degré de pycnose. La couche granuleuse est uniformément épaissie et le stratum corneum a un aspect en anse de panier (LEVER) (71).

Cette altération de dégénérescence vacuolaire est plus intense et régulière dans les couches superficielles et peut être absente à la limite inférieure où les cellules ont un aspect normal.

L'acanthose est représentée par un élargissement des espaces interpapillaires constitué par l'augmentation en hauteur et en largeur des cellules du corps muqueux de Malpighi. Les cellules qui apparaissent claires, vacuolisées, prennent au fur et à mesure de la vacuolisation des formes irrégulières, les espaces intercellulaires disparaissent et on aperçoit alors un réseau entre les mailles duquel se trouvent des éléments altérés.

Dans les couches superficielles du corps muqueux de Malpighi, l'accumulation de granulations de kératohyaline va croissant, les amas sont de plus en plus denses lorsque l'on va vers les couches supérieures, et il devient difficile de distinguer une véritable couche granuleuse. Pour DUPERRAT, MARILL et coll. (76), les couches superficielles du corps muqueux sont parsemées de groupes de cellules claires et rebondies, tout à fait caractéristiques. La couche cornée, elle, est fortement épaissie. La parakératose prend un aspect spécifique avec des noyaux ronds, compacts, différents de l'aspect filiforme et serré des noyaux de la parakératose de la verrue vulgaire.

L'aspect en anses de panier des couches superficielles est dû à leur fragmentation en lamelles grossières.

Différents stades peuvent être observés simultanément :

dans les stades initiaux, on observe seulement un désordre de la structure du corps muqueux alors que dans les stades finaux, la vacuolisation est en foyer et atteint toutes les couches du corps muqueux.

La dégénérescence cavitaire rencontrée constamment dans l'E.V. et constituant sa lésion histologique caractéristique, présente pour BONJEAN (9), MIDANA (81), BAPTISTA (4), des caractères spécifiques permettant la distinction de l'E.V. par rapport à la verrucose généralisée. Pour HOFFMANN (51), KOGOJ (65), TARNABUONI (120), WALSMAN et MONTGOMERY (129), LUTZ (74), JABLONSKA et coll. (56), les différences seraient d'ordre seulement quantitatif.

b) - Les lésions dégénérées

Elles peuvent être de trois types :

- la Maladie de Bowen

L'architecture malpighienne est bouleversée, avec une hyperplasie épithéliale anarchique, une poïkilocarynose, de nombreuses atypies cellulaires et des aspects dyskératosiques. La couche germinative conserve son intégrité.

- l'épithélioma spinocellulaire

La membrane basale est effondrée, signe distinctif entre l'épithélioma in situ, type Maladie de Bowen, et le cancer invasif.

Le derme est envahi par des nappes épithéliales à contours irréguliers, les cordons tumoraux sont constitués par une seule couche basale périphérique, de nombreuses couches épineuses en maturation cornée et par des masses centrales de kératine, les globes cornés.

- l'épithélioma basocellulaire

On observe dans toute l'épaisseur du derme des boyaux arrondis ou festonnés à limite nette, constitués par des cellules ovalaires ou fusiformes, sans ébauche de maturation cornée, et bordés par une couche de cellules cylindriques diposées en palissade.

Tous ces éléments sont basophiles et dépourvus de filaments d'union ; les cellules tumorales possèdent un cytoplasme très réduit, clair, mal limité, et un noyau très basophile.

2° - Microscopie électronique

La mise en évidence de la présence intranucléaire du virus dans l'E.V. n'a pu être réalisée qu'en 1966 par RUITER et VAN MULLEN (109). Depuis, de nombreux auteurs, AARONSON et LUTZNER (1), JABLONSKA et coll. (57), BAKER (3), YABE et coll. (135), TSUJI et coll. (125), SCHELLANDER et FRITSCH (114), GRUPPER et coll. (46), RAJAGOPALAN et coll. (101) ont retrouvé ce virus sous forme de particules sphériques de 55 mμ de diamètre moyen, d'aspect cristalloïde, siégeant dans le noyau des cellules de la partie supérieure de l'épiderme. Le virus n'est pas toujours retrouvé dans les lésions bénignes (JABLONSKA et coll.) (60), et n'a jamais été mis en évidence dans les lésions franchement malignes. RUITER et VAN MULLEN (111), OKAMOTO et coll. (92), DELESCLUSE et coll. (25), JABLONSKA et coll. (61) ont trouvé le virus dans les lésions épithéliomateuses initiales.

Les grandes cellules pâles, précédemment décrites dans le chapître de microscopie optique, sont retrouvées à l'examen ultrastructural, se caractérisant par leur faible densité électronique et seront dénommées "cellules claires" ou "de dégénérescence cavitaire". Leur étude a été faite de façon détaillée par NISHIBU (88), GRUPPER et coll. (46), RAJAGOPALAN et coll. (101). Le cytoplasme est rempli d'une substance finement granuleuse disposée en réseau lâche et contient de larges vacuoles ; celles-ci sont situées près du noyau ou en connexion avec les vésicules du réticulum endoplasmique. Les tonofilaments sont rares autour du noyau, mais dans la zone périphérique du cytoplasme et dans la zone d'union, ils sont bien conservés. Les mitochondries sont parfois un peu gonflées, leurs crêtes irrégulièrement disposées et leur matrice interne moins dense. L'appareil de Golgi est relativement en bon état. Les espaces intercellulaires sont, par endroits, élargis. Toutes ces altérations sont surtout marquées dans la partie supérieure du corps muqueux et dans la granuleuse.

Selon la situation de ces cellules claires, on peut les diviser en deux groupes (GRUPPER et coll.) (46) :

- cellules profondément situées, sans grains de kératohyaline
- cellules superficielles, contenant des grains de kératohyaline.

Dans les cellules profondes, noyau et nucléole sont normaux mais les mitochondries sont volumineuses ; dans les cellules haut-situées, le cytoplasme contient des grains très denses mais est dépourvu de ses structures habituelles : pas de fibrilles, très peu de mitochondries, pas d'ergotoplasme et de très rares ribosomes. Dans certains noyaux, il existe des agrégats de particules virales : leur morphologie et leur arrangement cristalloïde intranucléaire sont caractéristiques du groupe des virus à ADN. Ces particules sont disposées de façon régulière, dépourvues de membrane (virus nu), ont une forme hexagonale ou circulaire et une dimension de 50 millimicrons environ.

3° - Autoradiographie

L'étude autoradiographique n'a pu être pratiquée chez notre malade, pour des raisons matérielles.

Cette technique permet d'estimer le potentiel mitotique des cellules. VIAL (127) consacre une partie importante de sa thèse aux données autoradiographiques effectuées par M. PRUNIERAS :

- les études à la thymidine tritiée (LANGNER et coll.) (68) mettent en évidence un marquage des couches hautes de l'épiderme et plus particulièrement des cellules claires de la granuleuse : cette synthèse pourrait correspondre à une synthèse d'ADN viral (RASHAD et EVANS) (102) ou à une synthèse d'ADN cellulaire activée par la présence du génome viral (CROISSANT et ORTH) (18).

- les études à l'uridine tritiée (DELESCLUSE et coll.) (26) mettent en évidence une dépression des précurseurs de l'ARN avec un défaut de marquage de toutes les couches de l'épiderme de l'ARN, même de la couche basale : celle-ci porterait le génome viral mais le virus, masqué à cet étage, ne se révèlerait qu'au niveau des grandes cellules claires plus haut situées.

4° - Examens biologiques

La revue de la littérature n'a pas permis de mettre en évidence d'anomalies biologiques très particulières, des bilans complets ayant été rarement pratiqués.

JABLONSKA et coll. (61) cependant émettent l'hypothèse d'une défaillance immunitaire et suggèrent de la rechercher

systématiquement. Seule VIAL (127), dans sa thèse, explore le système immunitaire et met en évidence une défaillance de l'immunité à médiation cellulaire fondée sur l'absence de réponse aux tests de stimulation cutanés et la dépression des lymphocytes T.

PIEYRE (99) rapporte deux cas avec une discrète augmentation des IgG et IgA.

## D - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1° - Le premier diagnostic différentiel à envisager est celui de verrues planes disséminées. Nous avons déjà vu combien la distinction nosologique entre E.V. et verrucose généralisée est difficile. Deux points essentiels caractérisent les verrues planes : possibilité de guérison spontanée ou après traitement, et absence de transformation maligne (PIEYRE) (99), (HERMANS et NATER) (50).

2° - L'acrokératose verruciforme de Hopf

Elle associe des verrues planes du dos des mains et des pieds, une kératodermie palmo-plantaire et des altérations unguéales (EMC) (70), (BUREAU et coll.) (13). Les lésions apparaissent également à la naissance ou dans l'enfance, mais aussi à l'âge adulte, avec un caractère familial.

L'affection, rebelle à toute thérapeutique, ne dégénère jamais. Histologiquement, on note des aspects particuliers en "clochers d'église" des papilles et l'absence de vacuolisation des cellules malpighiennes. ROSS (108) (à propos de l'étude de deux sujets de race bantoue, pense que "les verrues planes disséminées, l'E.V. et l'acrokératose verruciforme ont des relations si étroites qu'elles pourraient être considérées comme des variantes mineures d'un même procédé morbide".

3° - La maladie de Darier (ou porospermose folliculaire végétante).

Elle se caractérise par de nombreuses papules, recouvertes d'une croûte cornée, gris brunâtre, qui forment des nappes rugueuses auxquelles s'associent des érythèmes squameux et des taches brunâtres.

Ces lésions croûteuses et pigmentées atteignent avec prédilection la face (tempes, front), la ceinture, les flancs, l'ombilic.

L'histologie fait le diagnostic sans hésitation : elle montre un trouble de la kératinisation avec formation de "grains" cornés sphériques et de "corps ronds".

L'acrokératose verruciforme de Hopf et la maladie de Darier ont posé le problème du passage de la première forme à la seconde

chez un malade chez qui auraient été initialement décrites les deux maladies (KASTL et HORACEK) (62).

BUREAU et BARRIERE (13) individualisent quant à eux ces deux affections.

4° - La papillomatose confluente et réticulée de Gougerot et Carteaud

Cette dermatose rare, apparaissant chez des filles surtout, dans l'enfance ou l'adolescence, a une localisation initiale inter-mammaire ou interscapulaire sous forme d'un placard formé de papules qui prennent en vieillissant un aspect rugueux, parfois même verru-queux, s'étendant au tronc, aux faces latérales du cou.

Sur le plan histologique, on note ici une atrophie légère de la granuleuse et du corps de Malpighi, associée à une papillomatose variable, sans acanthose.

5° - Le lichen plan

Cette dermatose fréquente, survenant chez l'adulte, est très prurigineuse et présente des éléments papuleux prédominant à la face antérieure des poignets et des avant-bras, la région lombaire, les membres inférieurs, les organes génitaux. Mais les papules, polygonales, brillantes à jour frisant, de coloration violine, sont pathognomoniques.

L'examen histologique fait aisément le diagnostic : les papilles déformées en coupole sont le siège d'un infiltrat lympho-histiocytaire et la basale apparaît souvent émiettée.

6° -L'acanthosis nigricans (ou dystrophie papillaire et pigmentée).

C'est une dermatose papillomateuse et pigmentée (coloration variant du jaune clair au brun fauve), régionale et symétrique, les lésions occupant de façon constante le cou, la nuque et la région ano-génitale, et fréquemment les aisselles et les plis.

L'évolution varie suivant qu'il s'agit d'une forme maligne ou bénigne :

- la forme maligne débute entre 40 et 50 ans ;

les lésions augmentent en étendue et en intensité et précèdent de quelques années un cancer, le plus souvent stomacal.

- la forme bénigne apparaît le plus souvent avant 20 ans, touchant surtout le sexe féminin.

L'histologie montre une pigmentation abondante de la basale, une hypertrophie papillaire, une hyperkératose et une acanthose.

7° - Le pityriasis rubra-pilaire

La lésion élémentaire est caractérisée par la papule cornée folliculaire. Les cônes pilaires siègent au dos des mains et des premières phalanges des doigts, sur les faces d'extension des membres, sur les bras, le tronc et la région lombo-sacrée.

L'histologie montre une hyperkératose s'enfonçant en bulbe d'oignon dans l'infundibulum folliculaire dilaté.

8° - Le naevus verruqueux.

Cette dystrophie localisée en bandes linéaires, congénitale, stable, est formée de petites lésions papillomateuses.

A l'histologie, aspect papillomateux de l'épiderme.

Ces diagnostics différentiels peuvent être évoqués lorsque les lésions n'ont pas encore dégénéré.

Une fois la dégénérescence survenue, l'association de verrues planes et de quelques lésions transformées en maladie de Bowen ou en épithéliomas spino-cellulaires est bien caractéristique.

Seul, un arsenicisme chronique se transformant en maladie de Bowen (MONTGOMERY et WAISMAN) (84) pourrait simuler une E.V. transformée, en l'absence de notion d'intoxication.

9° - Le xeroderma pigmentosum

Cette affection familiale et héréditaire se localise sur les zones exposées à la lumière : le visage principalement, le cou, les mains, les avant-bras et les jambes.

Les lésions surviennent dans les premières années de la vie et associent des taches pigmentaires, des éruptions vésiculo-bulleuses, des télangiectasies et des lésions atrophiques ; elles évoluent vers une épithéliomatose multiple et les sujets meurent prématurément.

L'influence du soleil est indéniable et aggrave l'évolution

qui se fait par poussées saisonnières, au printemps et en été.

L'étude histologique montre, comme dans la kératose sénile, des lésions hyperkératosiques qui envoient des prolongements coniques dans le corps muqueux pour réaliser un aspect de papillome corné ou croûteux. On note de plus la présence de télangiectasies et de formations angiomateuses.

E - TRAITEMENT

Deux types de traitements peuvent être envisagés : l'un à usage externe, l'autre par voie interne.

On envisagera tout d'abord le traitement local des verrues simples puis celui des lésions transformées.

1° - Le traitement local

- la cryothérapie

. par l'azote liquide (MARKOWSKI et coll.) (77) par pressions de durées différentes selon la localisation

. par la neige carbonique (PIEYRE) (99), superficielle, sans pression, mais de durée suffisante pour obtenir le blanchiment de la verrue et la constitution d'un halo blanc périphérique de 2 à 3 mm.

- l'électrocoagulation

A haute fréquence et basse tension, souvent associée au curetage.

- les kératolytiques

. préparation à 5 % d'acide salicylique (SINGH et NAYYAR) (117)

. résorcine à 5 %

- acide de la Vitamine A (de BERSAQUES (6), ITANI (53) et PIEYRE (99)., intéressant sous ses diverses présentations galéniques (gel, pommade, crème, solution huileuse à injecter localement au niveau de la verrue (NAIK et coll.) (87).

- les ultrasons (KISELEVICH) (63) associés à l'administration orale de magnésium.

- radiations à faible intensité (Buckythérapie) à dose d'érythèmes (JABLONSKA et MILEWSKI) (55), avec toutes les précautions dues à leur emploi.

Ces différents traitements locaux sont en fait assez décevants, sauf peut-être l'acide de la vitamine A qui connait une vogue importante.

Pour les lésions transformées, l'électrocoagulation constituera le traitement de choix bien que des antimitotiques en

pommades (5 Fluorouracil, Purinéthol, (TEMINE) (121), Bléomycine (PASS) (96) aient été utilisés.

Enfin, l'exérèse chirurgicale suivie de larges greffes a été d'un grand secours (RIMBAUD et coll.) (107) et WOLFOWICZ (134).

2° - Le traitement général

C'est surtout sur lui qu'ont porté les efforts thérapeutiques récents.

On retrouve ici l'utilisation intensive de la vitamine A (LANDES cité par WOLFOWICZ) (134).

De nombreux travaux biologiques plaidant en faveur de la réaction immunologique de la régression des verrues (MATTHEWS et SHIRODARIA,) (79), (PASS) (96), il était tentant d'utiliser l'immunothérapie comme méthode thérapeutique.

Certains auteurs ont proposé les stimulations aspécifiques de l'immunité :

- BCG thérapie (THIVOLET et coll.) (122)
- vaccination antivariolique (LAWRENCE) (69)
- dermatite de contact induite par le DNCB (dinitrochlorobenzène) (GREENBERG et coll.) (45)
- action immunostimulante d'un antihelminthique : Lévamisole (HELIN et BERGH) (49).

Il est intéressant de rapporter l'étude récente de DUVERNE et coll. (31) concernant un traitement de six mois au Lévamisole (1 comprimé de 150 mg pendant trois jours consécutifs chaque semaine) qui a permis de positiver les tests de sensibilité cutanée.

- immunoglobulines humaines injectables (Gamma 16* Mérieux)
- facteur de transfert (substance isolée des lymphocytes capable de transférer passivement une réactivité de type cellulaire) (WEILL) (130), (PASS) (96), (STEVENS et coll.) (118).

Il serait encore plus intéressant de pouvoir stimuler spécifiquement l'immunité à l'aide de vaccin contre les verrues ; des essais ont été tentés depuis 1944 (BIBERSTEIN cité par LAWRENCE) (69) mais jusqu'à maintenant cette voie dangereuse avec un tel virus oncogène n'a pas été entièrement concluante (PASS) (96).

La fréquence assez élevée (PASS) (96) des régressions spontanées des verrues permet d'évoquer en plus du mécanisme immunologique un déclenchement psychique. La psychothérapie ne doit pas être négligée bien que, comme le remarque PIEYRE (99), on ne trouve dans la littérature aucune mention concernant ses résultats bénéfiques dans l'E.V.

## F - DONNES RECENTES CONCERNANT LES PAPILLOMES VIRAUX ET L'EPIDERMO-DYSPLASIE VERRUCIFORME

L'origine virale des verrues est certaine (96). Le polymorphisme qu'elles peuvent prendre semble être lié aux localisations et au terrain de l'hôte receveur. Les différents aspects retrouvés tiennent essentiellement à des degrés de kératinisation ou à des proliférations épithéliales variables.

### 1° - Description du virus de la verrue plane

Le virus de la verrue fait partie du groupe des PaPoVa-virus (Papilloma Polyoma Vacuolating agent) qui sont des virus oncogènes intranucléaires à DNA de taille et de structure comparables (PASS) (96), (NOYES) (89), (WILLIAMS et coll.) (132). La particule virale de la verrue humaine est un icosaèdre de diamètre moyen de 55 millimicrons et la capside est formée de 42 capsomères de 8 millimicrons de diamètre disposés selon la forme orientée à droite (NOYES) (89).

### 2°- Aspects immunologiques des papillomes viraux

#### a) - Cliniques

La disparition spontanée des verrues peut être en partie due à un phénomène immunologique ; les verrues sont fréquentes chez l'enfant et souvent, après traitement d'une seule verrue, on voit les autres verrues non traitées disparaître. Cliniquement, la régression peut être accompagnée de modifications inflammatoires et hémorragiques, et de changements histologiques suggèrant une réponse immunologique. Une réaction de type Arthus (MATTHEWS et SHIRODARIA) (79) et une réaction cellulaire immunitaire ont toutes les deux été rapportées (PASS) (96).

Les transplantés rénaux traités avec des immunosuppresseurs développent des verrues multiples non régressantes qui suggèrent cliniquement un lien entre immunité et régression ; de plus, certains patients présentant des verrues multiples ont manifesté des défauts de l'immunité cellulaire ou humorale (PERRY) (98).

#### b) - Biologiques

Le mécanisme immunitaire exact du rejet est discuté, les techniques de mise en évidence des anticorps par utilisation d'antigènes

spécifiques manquant de standardisation. Selon MATTHEWS et SHIRODARIA (79), la présence d'anticorps dirigés contre le virion présente une corrélation étroite avec la régression des verrues. Les sérums de malades avec des verrues régressant contiennent 100 % d'anticorps contre le virus des verrues portés par les IgM, 97 % par les IgG, 80 % par les IgA.

D'autres arguments en faveur de l'immunité humorale comme l'identification précise d'antigènes spécifiques (nucléaires et de surface cellulaire) sur les cellules épidermiques parasitées (PASS et (MARCUS) (94), la présence d'anticorps sériques antiviraux chez des malades porteurs de verrues (PASS et MAIZEL) (95) confirment l'importance du rôle de cette immunité humorale. De plus, des études sérologiques faites dans une population d'étudiants en contact avec le virus des papillomes viraux (CUBIE) (19) ont mis en évidence un taux d'anticorps antivirus de la verrue significativement plus élevé chez les étudiants ayant déjà eu des verrues.

Enfin, dans une étude récente, SHIRODARIA et MATTHEWS (115) prouvent que toutes les lésions de verrues régressantes contiennent l'antigène viral de la verrue et localisent cet antigène à la partie haute de la couche kératinisée et dans la couche granuleuse des lésions verruqueuses. Ils mettent en évidence une corrélation étroite entre la présence des antigènes du virion dans la verrue et la présence d'anticorps spécifiques du virus dans le sérum du malade correspondant. Pour eux le processus du rejet commence à un niveau moléculaire : en effet, quelques sérums de malades contenaient déjà des anticorps spécifiques du virus portés par les IgG alors que la régression clinique n'était pas encore commencée. En outre, ces auteurs ont mis en évidence des anticorps dirigés contre le tissu verruqueux : ces anticorps IgM anticellules verruqueuses réagiraient d'abord avec les cellules infectées et seraient suivis par l'apparition d'anticorps IgM et IgG spécifiques du virus. Ces auteurs, par ailleurs, rapportent une observation non publiée de SAMUELS dans laquelle les lymphocytes de patients porteurs de verrues régressantes ne réagiraient pas avec un virus de verrue purifiée ; ceci suggèrerait que l'immunité à médiation cellulaire ne joue pas un rôle très important.

Il est possible de supposer qu'une perturbation de la cellule

au cours d'une infection virale libère un antigène qui réagirait en retour avec le muscle lisse. Des anticorps anti-muscle lisse ayant été mis en évidence contre différentes protéines contractiles intracellulaires (TRENCHEV et coll.) (123), l'antigène libéré par l'infection virale pourrait réagir à son tour avec les anticorps anti-muscle lisse. Mac MILLAN et HAIRE (83) ont en effet trouvé un taux d'anticorps anti-muscle lisse dans une population de malades porteurs de verrues significativement plus élevé que le groupe de contrôle. Cet anticorps fait partie de la classe des IgM.

3° - Relations virus-cellules épithéliales infestées

Un autre aspect important à étudier concerne les relations entre le virus des verrues et la cellule épithéliale, le kératinocyte. En effet, comment l'ADN viral infectieux pénètre-t-il dans le kératinocyte et quels phénomènes en résultant conduisent les kératinocytes à proliférer ? Deux modes d'infection ont été observés dans le groupe des PaPoVa virus : le premier appelé réplicatif ou productif voit le virus se reproduire lui-même et libérer de nombreux virions afin de recruter les cellules adjacentes. Le deuxième est le mode transformant : le génome viral est incorporé dans le génome de la cellule germinative. Ainsi, les modifications incluses dans le patrimoine génétique de la cellule seront transmises à toute la progénie.

Le mode infestant du virus de la verrue est toujours inconnu. Ce virus n'a pu être propagé de manière reproductible dans un système de culture tissulaire (BUTEL) (14). Il est permis de supposer que l'étude de kératinocytes de verrues maintenues en culture tissulaire pourraient aider à résoudre ce problème.

Par l'utilisation d'un précurseur radioactif de l'ADN, la thymidine tritiée, on a essayé de localiser l'ADN viral dans le tissu verruqueux en appréciant le potentiel mitotique des cellules. Dans la peau normale, seules les cellules basales possèdent une activité mitotique et sont donc marquées.

Dans les tissus verruqueux, il est observé en plus un marquage des couches hautes de l'épiderme et plus particulièrement des cellules claires de la granuleuse en voie de lyse, marquage

inexistant en peau normale (VIAL) (127).

L'interprétation de ces constatations expérimentales n'est pas unanime. Pour RASHAD et EVANS (102), ce marquage de la granuleuse correspond à une synthèse d'ADN viral. Mais CROISSANT et ORTH (18) estiment qu'il s'agirait plutôt d'une synthèse d'ADN cellulaire activée par la présence du génome viral.

4° - Relations virus du papillome de Shope - virus de la verrue

La même constatation expérimentale par autoradiographie (synthèse d'ADN dans les cellules en voie de kératinisation des papillomes provoqués par le virus de Shope chez le lapin domestique (Oryctolagus cuniculus) a suggéré à ORTH que le mode d'infection se faisait selon le type réplicatif, l'ADN viral n'étant trouvé que dans les cellules kératinisées.

Par des études du système enzymatique de verrues humaines, MURRAY et coll. (86) ont mis en évidence un mode transformant plutôt qu'un type réplicatif. En effet, ces auteurs ont été capables de distinguer deux isoenzymes (A et B) de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) (E.C:1.1.1.49) dans la peau normale mais les verrues de ces malades contenaient, soit l'isoenzyme A, soit l'isoenzyme B. Ainsi, selon ces constatations expérimentales, une verrue résulterait d'un clone de cellules originaires d'un seul kératinocyte transformé.

De même, ORTH et coll. (93) ont pu mettre en évidence la présence d'une activité arginasique dans le papillome de Shope correspondant à la présence d'ADN viral.

Ce papillome de Shope est d'un grand intérêt étiopathogénique car, à partir d'un même virus, apparaissent chez le lapin sauvage (Sylvilagus floridanus) des tumeurs bénignes et chez le lapin domestique (Oryctolagus cuniculus) des tumeurs malignes. On peut rapprocher cette pathologie animale de l'E.V. : à partir du même virus de la verrue, des individus génétiquement prédisposés auront des transformations malignes de leur verrue, tumeur bénigne, alors que la majorité de la population ne fera que des verrues.

Ainsi, un simple changement au sein de l'espèce gouverne le caractère des relations entre le virus du papillome de Shope et les cellules de lapin. Ainsi chez le lapin sauvage (Sylvilagus floridanus), 95 % des animaux présentent une duplication selon le mode réplicatif alors que chez le lapin domestique (Oryctolagus cuniculus), 95 % des animaux obéissent au mode transformant. De même, on peut penser qu'une anomalie génétique pourrait être, chez l'homme, responsable de l'expression oncogène du virus des verrues. On peut émettre l'hypothèse d'une perte de contrôle du mécanisme transformant viral par faillite du système de défense immunologique.

Cette dégénérescence maligne qui donne son entité à l'E.V. est malheureusement mal expliquée et les extrapolations (VIAL) (127) à partir de faits expérimentaux concernant uniquement des virus faisant partie d'un même groupe sont sujettes à caution.

5° - Transformation épithéliomateuse de la verrue

GRUSSENDORF et GAHLEN (47) rapportent la métaplasie d'une verrue vulgaire en épithélioma spinocellulaire en insistant sur le rôle étiopathogénique de la lumière solaire.

Les mêmes auteurs font état de quatre cas de dégénérescence maligne du condylome acuminé. Ils semblent établir la nature virale de la maladie de Bowen : reproduction du virus sur membrane allantoïdienne d'embryon de poulet, à partir d'extraits tissulaires filtrés, et découverte en microscopie électronique de particules intracytoplasmiques à forme de cible, interprétées comme éléments figurés d'un virus.

Cependant la constation de la présence d'un virus dans une tumeur maligne doit être interprétée avec prudence : d'après la théorie de ZILBER (139), on ne s'attend pas à trouver de virus dans les lésions transformées. Pourtant, YABE et SADAKANE (138), récente de l'E.V., ont pu observer dans des lésions venant de se transformer des particules virales dans les cellules du stratum granulosum et du stratum corneum, mais en nombre beaucoup moins grand que dans les lésions bénignes.

Dans les lésions malignes affirmées, il n'a jamais été possible de mettre en évidence d'antigène ou de particule virale. Dans les couches profondes des lésions de l'E.V., ni antigène, ni particule virale non plus, n'ont pu être détectés ; ce fait peut

suggérer que le virus existe dans les cellules prolifératives dans un état non antigénique se rapprochant de l'état végétatif décrit par ORTH et coll. (93) pour l'ADN viral du papillome de Shope.

L'hypothèse du déficit immunologique responsable de la transformation de la verrue en tumeur maligne n'a pu reposer jusqu'à maintenant sur aucune constatation clinique de déficit immunitaire bien expertisée. VIAL (127) dans sa thèse évoque un déficit de l'immunité cellulaire de son cas sur la constatation de tests cutanés négatifs (tuberculine, candidine, DNCB), une réponse discrètement affaiblie à la phytohémagglutinine pour le test de transformation lymphoblastique et une dépression des lymphocytes T mise en évidence par un test des rosettes spontanées.

Peut-être serait-il intéressant de connaître l'état immunologique complet des malades aux deux temps de la maladie de Lewandowsky-Lutz : avant la transformation maligne des verrues et une fois celle-ci survenue ?

# V - DISCUSSION

Comme nous l'avons vu précédemment, on admet actuellement que deux facteurs participent à la genèse de l'E.V. : un facteur exogène, viral, et un facteur endogène, génétique, que l'on peut appeler prédisposition spéciale, terrain constitutionnel.

Quelle est la participation étiopathogénique de chaque facteur, la cause princeps est-elle endogène ou exogène ?

La présence d'un virus dans les lésions de l'E.V. n'est pas un critère formel permettant de trancher le problème étiopathogénique en faveur de l'origine virale de cette affection (TSOITIS et coll.) (124). Le facteur génétique semble au moins aussi important que le facteur viral ; en effet, sans lui, le virus ne donnerait naissance qu'à des verrues banales.

La différence entre E.V. et une infection banale induite par le virus des verrues serait due au terrain constitutionnel. Une réponse immunologique altérée ou un facteur cutané diminuant la résistance des cellules épidermiques aux agressions du virus des verrues pourrait permettre à la maladie de Lewandowsky-Lutz de réaliser son entité. Le virus agirait donc comme un facteur cancérogène sur un terrain génétique prédéterminé d'une façon tout à fait comparable à la transformation maligne réalisée par le papillome de Shope chez le lapin domestique (Oryctolagus cuniculus). Le pouvoir cancérogène du virus du papillome de Shope dépendrait d'une prédisposition génétique liée à la race du receveur ; en effet, le lapin sauvage (Sylvilagus floridanus) présente une duplication du virus selon le mode réplicatif alors que chez le lapin domestique, le mode de duplication est du type transformant.

On peut donc penser qu'une anomalie génétique permettrait chez le lapin domestique comme chez l'homme l'expression oncogène du virus du papillome de Shope et du virus des verrues respectivement.

Une faillite du système de défense immunologique pourrait entraîner la perte du contrôle du mécanisme transformant viral.

En ce qui concerne notre malade, la prédisposition génétique n'a pu être démontrée de manière formelle par la mise en évidence d'une consanguinité parentale ou par une prédisposition familiale. Cependant, il nous faut mentionner la survenue d'une verrucose polymorphe chez un familier du malade ; une investigation plus précise n'a pu être réalisée pour des raisons matérielles.

Sur le plan immunologique, un bilan immunitaire complet a permis de mettre en évidence une déficience majeure de l'immunité à médiation humorale (effondrement des IgM, dépression des lymphocytes B, absence d'hémagglutinines anti-B chez un sujet de groupe A, défaillance de la stimulation à la production d'immunoglobulines (poliovirus, TAB) et faiblesse des anticorps préexistants (antistreptolysines et antivirus). L'immunité à médiation cellulaire est, quant à elle, modérément altérée, avec des tests cutanés négatifs, mais des rosettes T normales et une absence d'anticorps lympho-cytotoxiques. De plus, il faut noter la présence de facteurs chimiotactiques augmentant la migration des leucocytes sanguins périphériques et de facteurs mitogéniques augmentant le pourcentage de lymphocytes transformés sous l'action des différents mitogènes.

Le déficit isolé en IgM de notre malade nous a fait rechercher les étiologies d'un tel déficit : nous n'avons retrouvé que le syndrome de Wiscott-Aldrich qui, cliniquement, associe un eczéma, une thrombocytopénie et une susceptibilité accrue aux infections surtout virales (GABRIELSEN et coll.) (36). En plus des concentrations très basses en IgM du sérum, ces sujets ne peuvent développer des hétéroagglutinines comme c'est le cas de notre malade, la stimulation au 2-4-dinitrofluorobenzène (DNFB) restant également sans effet. Il y aurait une difficulté à produire des anticorps contre certaines stimulations antigéniques.

L'entité clinique particulière du syndrome de Wiscott-Aldrich ne nous permet pas d'y inclure notre malade.

Les études d'immunofluorescence de notre malade n'ont pas mis en évidence de grande quantité d'anticorps circulants contre le le virus de la verrue.

De plus, l'absence de fixation après incubation avec des

gammaglobulines peut correspondre à des verrues peu antigéniques.

Cependant, l'étude de la littérature fait apparaître des résultats assez variables : le test de fixation du complément n'a été positif que dans 12 % des cas alors que par microimmunodiffusion, 57 % des patients ont présenté des anticorps dosables (PYRHONEN et PENTLINEN) (100) . GRENNER (38), par la technique de fixation du complément, ne met en évidence que 6,3 % de patients porteurs d'anticorps avant traitement, alors qu'après traitement, 20 % des patients présentaient des anticorps.

En conséquence, il n'est pas possible de tirer une conclusion formelle de l'absence d'anticorps circulants contre le virus de la verrue chez notre malade.

L'étude des antigènes d'histocompatibilité n'a pas permis de mettre en évidence de relation entre les antigènes HL-A et le déficit immunitaire. En effet, le patient est de type HL-$A_2$ - HL-$A_9$/ W5-W22, alors que statistiquement, les déficits immunitaires sont plus fréquents dans le groupe HL-$A_1$ (HORS et coll.) (52).

L'action cocancérogène de la lumière relevée par de nombreux auteurs (RELIAS et coll.) (104), (SCHELLANDER et FRITSCH) (114), SULLIVAN et ELLIS) (119), (PIEYRE) (99) se retrouve cliniquement chez notre malade puisque la lésion transformée siège sur une zone découverte (cou).

Le déficit immunitaire de notre malade peut faire envisager comme traitement une immunothérapie substitutive suppléant ainsi au déficit natif. La commercialisation récente d'immunoglobulines humaines (Gamma 16* Mérieux) permet d'espérer un traitement commode, avec le risque toutefois de créer des réactions immunitaires d'inactivation de ces immunoglobulines exogènes. Une stimulation active de l'immunité serait évidemment la solution la plus logique.

## VII - C O N C L U S I O N

L'épidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz, génodermatose et maladie virale, à potentiel dégénératif malin, semble être caractérisée par une diminution de la résistance des cellules épidermiques au virus des verrues.

La constatation d'un déficit sévère de l'immunité à médiation humorale chez notre malade, nous a conduit à envisager le rôle de l'immunologie dans la genèse de cette affection, une faillite du système de défense immunitaire pouvant entraîner la perte du contrôle du mécanisme transformant viral.

Le virus de la verrue, agent causal de la maladie, jouerait le rôle d'un facteur cancérogène permettant une expression oncogène chez un individu génétiquement prédéterminé.

Le mode de duplication de ce virus, réplicatif pour la plupart des individus, ne deviendrait-il pas transformant chez les malades atteints d'épidermodysplasie verruciforme ?

Le Président de Thèse :

P. PADIEU

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 28 novembre 1975
Le Doyen J.B. BOUHEY

## VIII - B I B L I O G R A P H I E


1. AARONSON C.M. & LUTZNER M.A.
Epidermodysplasia Verruciformis and Epidermoïd Carcinoma. Electron microscopic observations.
J.A.M.A., 201, n° 10, 775-777 (1967).

2. ALMEIDA J.D. & GOFFE A.P.
Antibody to wart virus in human sera demonstrated by electron microscopy and precipitin tests.
Lancet, ii, 1205-1207 (1965).

3. BAKER H.
Epidermodysplasia verruciformis with electron microscopic demonstration of virus.
Proc. R. Soc. Med., 61, 589-591 (1968).

4. BAPTISTA A.V.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz.
Mémoire d'Assistant Etranger (Paris) 143, n° 25 (1957).

5. BAZEX A., SALVADOR, R., DUPRE, A., PARANT M. & CHRISTOL B.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz avec dégénérescence. Leucoplasie labiale dégénérée associée.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph., 71, n° 2, 198 (1964).

6. DE BERSAQUES J.
Vitamin A. Säure bei Verrucae planae.
Der Hautarzt, 25(3), 150 (1974).

7. BIZZOZERO E.
Epidermodysplasia verruciformis (Lewandowsky-Lutz)
Dermatologica, 85, 217-236 (1942).

8. BOLGERT M., TABERNAT J., DORRA M. & BEUST M.
Cas pour diagnostic : syndrome de Lutz-Lewandowsky associé à un éléphantiasis d'origine traumatique ?
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph., 3, 243-246 (1958).

9. BONJEAN M.
Contribution à l'étude de l'épidermodysplasie verruciforme à propos de deux cas personnels.
Thèse n° 20, Strasbourg (1944).

10. BREHM G.
Multiple vulgäre Warzen im höheren Lebensalter bei chronischer Erythrämie.
Med. Welt, 24, 309-310 (1973).

11. BRODERSEN I. & GENNER J.
Histological and immunological observations on common warts in regression.
Acta Dermatovener. (Stockholm), 53 n° 6, 461-464 (1973).

12. BRODERSEN I., GENNER J., BRODTHAGEN H.
Tuberculin sensitivity in BCG-vaccinated children with common warts.
Acta derma. Venereol. (Stockholm), 54, n° 4, 291-292 (1974).

13. BUREAU Y., BARRIERE H.,LITOUX P. & BUREAU L.
Acrokératose verruciforme : discussion de son individualité à propos d'une observation.
Ann. Dermatol. Syph., 92, 3, 269-276 (1965).

14. BUTEL J.S.
Studies with human papilloma virus modeled after known papovavirus systems.
J. Nat. Cancer Inst., 48, 285-299 (1972).

15. CIVATTE A.
Dermatoses précancéreuses.
Nouv. Prat. Dermato. Masson ed., 6, 685 (1936).

16. CIVATTE J.
Histopathologie cutanée
Flammarion ed. (Paris), 157-159 (1967.

17. COSTA O.G., & JUNQUERA M.A.
Epidermodysplasia verruciformis (L. Lutz). 2 cases (with squamous cell epitheliomas).
Arch. Dermat. Syph., 46, 469-479 (1942).

18. CROISSANT O. & ORTH G.
Mise en évidence par autoradiographie d'une synthèse d'ADN dans les cellules en voie de kératinisation des papillomes provoqués par le virus de Shope chez le lapin domestique.
C.R. Acad. Sci. (Paris), 265, 1341-1344 (1967).

19. CUBIE H.A.
Serological studies in a student population prone to infection with human papilloma virus.
J. Hyg. (Camb.), 70, 677-690 (1972).

20. DEGOS R., LORTAT-JACOB E. & LEFORT P.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph., 60, 6-7 (1953).

21. DEGOS R., TOURAINE R., CIVATTE J., GENTILINI M. & ESCANDE J.P.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz chez un Africain.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph., 75, 422 (1968).

22. DEGOS R., BELAÏCH S. & ROSEY C.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz chez un Noir.
Ann. Dermatol. Symph., 100, n° 4, 367-369 (1973).

23. DELESCLUSE C., PRUNIERAS M. & COLSON P.
Incorporation de thymidine tritiée dans la peau humaine normale. Etude statistique.
Ann. Dermatol. Syph., 97, n° 5-6, 509-516 (1970).

24. DELESCLUSE C., PRUNIERAS M., REGNIER M., AROUETE J. & GRUPPER Ch.
Incorporation de thymidine tritiée dans les verrues vulgaires, les papillomes cornés et l'épidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz.
Ann. Dermatol. Syph., 97, n° 5-6, 525-533 (1970).

25. DELESCLUSE C., PRUNIERAS M., REGNIER M., MORENO G. & AROUETE J.
Epidermodysplasia verruciformis. I. Electron microscope, autoradiography and tissue culture studies.
Arch. Derm. Forsch (Dtsch), 242, n° 2, 202-215 (1972).

26. DELESCLUSE C., REGNIER M., VAN DER MEER J.B. & PRUNIERAS M.
Incorporation d'uridine tritiée dans l'épidermodysplasie verruforme de Lewandowsky-Lutz.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph., 79, n° 2, 150-155 (1972).

27. DELESCLUSE C., REGNIER M. & PRUNIERAS M.
Epidermodysplasia verruciformis. II Uridine incorporation.
Arch. Dermatol. Forsch (Dtsch), 247 n° 1, 89-97 (1973).

28. DEI ROSSI C. & FALDARINI G.
Un caso di epidermodisplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz con degenerazione epiteliomatosa.
G. Ital. Dermatol. , Minerva dermatol. Ital., 109, n° 11, 592-594 (1974).

29. DEPAOLI M.
Epidermodisplasia verruciforme con degenerazione bowenoïde ed epiteliomatosa multipla, baso e spinocellulare.
G. Ital. Dermatol., Minerva dermatol. (Ital), 46-112, n° 9, 407-417 (1971).

30. DOEGLAS H.M.G. & NATER J.P.
An epidemiological study of patients with warts.
Ned. T. Geneesk., 117, n° 6, 216-220 (1973)

31. DUVERNE J., PRUNIERAS M., MAZAURIC F.X. & VIAL A.M.
Epidermodysplasie verruciforme : étude clinique, histologique (M.E.) et autoradiographique à propos d'un cas.
Lyon Méd. Fr., 229, n° 6, 567-571 (1973).

32. EICHENBERGER H., KAUFMANN J. & MEVES C.
Epidermodysplasia verruciformis Lewandowsky-Lutz.
Dermatologica, 145, 163-165 (1972).

33. FELLER W.F.
Possible viral etiology of human cancer.
Surg. Ann., 5, 31-53 (1973).

34. FERREIRA MARQUES J., & ZUBIRI VIDAL A.
Contribucion al estudio de la epidermodysplasia verruciforme de Lewandowsky-Lutz (discussion de los cases hasta hoy publicados ; description de un caso tipico de epidermodysplasia verruciforme y de un epitelioma que reproduce su citologica) (epitelioma epidermodisplasico).
Actas Dermo. Sif, 39, 399-427 (1948).

35. FUCHS H.
Ein Fall von eigenartiger Dyskeratose (E. verruciformis)
Arch. Fur Derm und Syph., 141, 225-231 (1922).

36. GABRIELSEN A.E., COOPER M.D., PETERSON R.D.A., & GOOD R.A.
The primary immunologic deficiency diseases.
Texbook of immunopathology, vol. II, ed. Miescher P.A. and Muller-Eberhard H.J. (Grune and Stratton Editor N.Y., pp 394 & 398 (1969).

37. GAVANOU J., GAMBERT I., LAMBERT D., LAURENT R., AGACHE P. & CHAPUIS J.L.
Aspects cliniques d'épidermodysplasie verruciforme avec déficit congénital en IgM.
Réunion Dermatol. Nord-Est, Soc. Fr. Dermatol. Syph., Nancy, 11 nov. 1975.

38. GENNER J.
Localization of wart virus antigen in human plantar warts (Verrucae vulgares).
Acta Dermatovener. (Stockholm) 51, 361-364 (1971).

39. GIANOTTI F., CAPUTO R. & CALIFANO A.
Ultrastructural study of epidermodysplasia verruciformis Lewandowsky and Lutz : demonstrations of the virus and its correlation with clinical changes.
Arch. Klin. Exp. Dermatol., 235, 161-172 (1969).

40. GIOVANNI P.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz.
Dermatologica, 139, 329-331 (1969).

41. GLAUBERSOHN S.A.
Contribution à l'étude de la verrucose généralisée. Epidermodysplasia verruciformis.
Ann. Fr. Dermatol. Syph., 9, 378-387 (1928).

42. GOLD S.
The enigma of viral warts.
Practitioner, 211, 583-592 (1973).

43. GOLDMAN P.M., LANG C.M. & KREIDER J.W.
Rabbit kidney vacuolating virus in spontaneous Shope papillomas of Cottontail rabbits.
J. Nat. Cancer Inst., 49, 1277-1282 (1972).

44. GOLOVTCHENKO A.M. & RAICHVARG D.
Les lymphocytes. Rôles dans l'immunité cellulaire et l'immunité humorale.
Ann. Biol. Clin., 33, 63-74 (1975).

45. GREENBERG J.H., SMITH T.L. & KATZ R.M.
Verrucae vulgaris rejection.
Arch. Dermatol., 107, 580-582 (1973).

46. GRUPPER Ch., PRUNIERAS M., DELESCLUSE C., AROUETE J. & GARELLI E.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz : étude ultrastructurale et autoradiographique.
Ann. Dermatol. Syph., 98, n° 1, 33-48 (1971).

47. GRUSSENDORF E.I. & GAHLEN W.
Morbus Bowen bei Condylomata acuminata : Zur Frage der Möglichkeit virus - bedingter Tumorinduktion.
Der Hautarzt, 25, n° 9, 443-447 (1974).

48. GRUSSENDORF E.I. & GAHLEN W.
Metaplasia of a Verruca vulgaris into spinocellular carcinoma.
Dermatologica, 1975, 150, 295-299 (1975).

49. HELIN P. & BERGH M.D.
Levamisole for warts.
N. Engl. J. Med., 291, n° 24, 1311 (1974).

50. HERMANS E.H. & NATER J.P.
Verrucosis generalisata.
Acta derm-venereol., 36 n° 2, 112-121 (1956).

51. HOFFMANN E.
Verallgemeinerte Warzenerkrankung. Verrucosis generalisata ant disseminata.
Dermat. Ztschr, 48, 241-266 (1926).

52. HORS J., GRISCELLI C., SCHMID M. & DAUSSET J.
HL-A antigens and immune deficiency states.
Brit. Med. J., 4, 45 (1974).

53. ITANI Z.S.
Zur Lokalbehandlung von Verrucae planae juveniles und Verrucae mit vitamin A. Säure.
Der Hautarzt, 24, 124-126 (1973).

54. IWASA H., IMAMURA K., ISHII T., SEKIZUKA H., KASHIWADE H. & HASEKURA H.
Immunological investigation on transplantable rabbit tumor.
Bull. Tokyo Med. Dent. Univ., 19, 191-210.(1972).

55. JABLONSKA S. & MILEWSKI B.
Zur Kenntnis der epidermodysplasia verruciformis Lewandowsky-Lutz (positive Ergebnisse der Auto un hetero inokulation).
Dermatologica, 115 n° 1, 1-22 (1957).

56. JABLONSKA S., FABJANKA S.L. & FORMAS I.
On the viral etiology of epidermodysplasia verruciformis.
Dermatologica, 132, n° 5, 369-385 (1966).

57. JABLONSKA S., BICZYSKO W., JAKUBOWICZ K. & DABROWSKI J.
On the viral etiology of epidermodysplasia verruciformis Lewandowsky-Lutz. Electron microscope studies.
Dermatologica, 137,113-125 (1968).

58. JABLONSKA S., BICZYSKO W., LANGNER A., JAKUBOWICZ K. DABROWSKI J.
Studies on the etiology and pathogenesis of epidermodysplasia verruciformis Lewandowsky-Lutz.
Polish Med. Journal, 9, n° 2, 491-498 (1970).

59. JABLONSKA S., JAKUBOWICZ K., LANGNER A., BICZYSKO W. & DABROWSKI J.
Studies on the nature of epidermodysplasia verruciformis of Lewandowsky-Lutz as a precancerous condition.
Polish Med. Journal, 9, n° 6, 1581-1588 (1970).

60. JABLONSKA S., BICZYSKO W., JAKUBOWICZ K. & DABROWSKI J.
The ultrastructure of transitional states to Bowen's disease and invasive Bowen's carcinoma in epidermodysplasia verruciformis.
Dermatologica, 140, n° 3, 186-194 (1970).

61. JABLONSKA S., DABROWSKI J. & JAKUBOWICZ K.
Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of Papovaviruses in concogenesis.
Cancer Res. USA, 32, n° 3, 583-589 (1972).

62. KASTL J. & HORACEK J.
On the problem of concomitant occurrence of Acrokeratosis Verruciformis Hopf and Darier's disease.
Cesk Dermatol., 49, n° 6, 387-391 (1974).

63. KISELEVICH G.M.
Traitement des verrues par les ultrasons.
Vest. Dermatol. Venereol. S.S.S.R., 45, n° 10, 85-86 (1971).

64. KLUKEN N.
Epidermodysplasia verruciformis mit cheilitis granulomatoza und Neurodermitis circumscripta.
Hautarzt, 3, 405-408 (1952).

65. KOGOJ F.
Die epidermodysplasia verruciformis.
Acta Dermatol. Venereol. Stockholm, 7, 170-179 (1926).

66. LACHAPELLE J.M.
Etude radio-autographique de l'incorporation in vitro de la thymidine tritiée dans la Maladie de Bowen et les lésions bowénoïdes de l'arsenicisme chronique.
Ann. Dermatol. Syph., 96, n° 5-6, 531-544 (1969).

67. LACHAPELLE J.M. & GILLMAN T.
Tritiated thymidine labeling of normal human epidermal cell nuclei: a comparison in the same subject of in vivo and in vitro techniques.
Brit. J. Derm., 81, 603-616 (1969).

68. LANGNER A., JABLONSKA S. & DARZYNKIEWICZ Z.
Autoradiographic study of DNA synthesis by epidermal cells in epidermodysplasia verruciformis.
Acta Derma-Venereol., 48, 501-506 (1968).

69. LAWRENCE K.R.
Treatment of verrucae with smallpox vaccine
J. Am. Podiatry Assoc., 61, n° 1, 12-19 (1971).

70. LECLERCQ R. & WIBAULT C.
Tumeurs bénignes infectieuses
Encycl. Med. Chir. Dermatol., (2) 12725-A10, 4 (1972).

71. LEVER W.F.
Histopathology of the skin
Pitman Medical Publishing Co (London) pp 311-312 (1961).

72. LEVINE A.J.
The replication of papovavirus DNA
Progr. Med. Virol., 17, 1-37 (1974).

73. LEWANDOWSKY F. & LUTZ W.
Ein fall einer bisher nicht beschriebenen Hauterkrankung (epidermodysplasia verruciformis).
Arch. f. Dermat. u. Syph. Berlin, 141, 193-203 (1922).

74. LUTZ W.
Epidermodysplasia verruciformis
Dermatologica, 92 30-42 (1946).

75. LUTZ W.
Zur epidermodysplasia verruciformis
Dermatologica, 115,309-314 (1957).

76. MARILL F.G., HAMRA-KROUHA M.S. & VODOV I.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph., 80, n° 5, 479 (1973).

77. MARKOWSKI R., ZABEL J. & SILNY W.
Results of treatment of verrucae vulgarae and verrucae planae with liquid nitrogen in patients treated in Poznan.
Przeg. Derm., 60, n° 5, 683-686 (1973).

78. MASCHKILLEISON N.L.
Ist die epidermodysplasia verruciformis (Lewandowsky-Lutz) eine sebständige dermatose ? Ihre beziehungen zur verrucositas.
Dermat. Wchnschr, 92, 569-578 (1931).

79. MATTHEWS R.S. & SHIRODARIA P.V.
Study of regressing warts by immunofluorescence.
Lancet, March 31, 689-691 (1973).

80. MERKLEN F.P., MIKOL C. & HARTER P.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky et Lutz sur peau noire.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph, 68,905-907 (1961).

81. MIDANA A.
Rapports entre l'épidermodysplasie verruciforme (Lewandowsky-Lutz) et les verrues vulgaires.
Bull. Soc. Fr. Dermatol., Syph., 55, 329-330 (1948).

82. MIGOZZI, BARETY & APTER
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz
Bull. Soc. Fr., Dermatol. Syph., 72, 747-748 (1965).

83. McMILLAN S.A. & HAIRE M.
Smooth muscle antibody in patients with warts.
Clin. exp. Immunol., 21, 339-344 (1975).

84. MONTGOMERY H. & WAISMAN M.
Epithelioma imputable to arsenic.
J. Invest. Derm., 4, 365-383 (1941).

85. MORENO G., & PRUNIERAS M.
Epidermodysplasia verruciformis. III. Ultraviolet microirradiation of cells in culture.
Arch. Dermatol. Forsch (Dtsch), 249 n° 3, 247-254 (1974).

86. MURRAY R.F., HOBBS J. & PAYNE B.
Possible clonal origin of common warts (verruca vulgaris).
Nature, 232, 51-52 (1971).

87. NAIK P.V., PILLAI K.G. & PAILY P.P.
Injection of Vitamin A in the treatment of warts.
Indian J. Dermatol., 19, n° 4, 87-91 (1974).

88. NISHIBU T.
Electron microscopic observations on epidermodysplasia verruciformis and verrucae.
Jap. J. Dermatol., B., Jap., 81, n° 2, 147-159 (1971).

89. NOYES W.F.
Verrucae : virus structure, localization of antigens and comparison with the Shope papilloma.
Cancer Res., 28, 1321-1324 (1968).

90. OEHLSCHLAEGEL G., ROCKL H. & MULLER E.
Die epidermodysplasie verruciformis einson praecancerose.
Hautarzt, 17, 450-458 (1966).

91. OGILVIE M.M.
Serological studies with human papova (wart) virus.
J. Hyg. Camb., 68, 479-490 (1970).

92. OKAMOTO T., YABE Y. & OHMORI S.
Virus-like particles in rhabdomyosarcoma with epidermodysplasia verruciformis.
Dermatologica, 141, 309-314 (1970).

93. ORTH G., VIEILLE F. & CHANGEUX J.P.
On the arginase of the Shope papilloma.
Virology, 31, 729-733 (1967).

94. PASS F. & MARCUS D.M.
Wart - associated antigens.I. Isolation of tissue antigens using antibody immunoadsorbents.
J. Invest. Dermatol., 60, n° 5, 301-306 (1973).

95. PASS F. & MAIZEL J.V.
Wart associated antigens. II. Human immunity to viral structural proteins.
J. Invest. Dermatol., 60, 307-311 (1973).

96. PASS F.
Warts.Biology and current therapy.
Minn. Med., 57, n° 10, 844-847 et 852 (1974).

97. PAUTRIER L.N.
Eruption confluente de verrues planes des mains, des avant-bras et du cou simulant une épidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz non associée à des verrues vulgaires.
Dermatologica, 90, n° 2-3, 86-89 (1944).

98. PERRY T.L.
Warts in diseases with immune defects.
Cutis, 13, 359-362 (1974).

99. PIEYRE D.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz.
Praxis, Schweiz, 63 n° 29, 894-901 (1974).

100. PYRHÖNEN S. & PENTTINEN K.
Wart-virus antibodies and the prognosis of wart disease.
Lancet, Dec. 23, 1330-1332 (1972).

101. RAJAGOPALAN K., LOO D.S.C., TAY C.H., CHIN K.N. & TAN K.K
Familial epidermodysplasia verruciformis of Lewandowsky and Lutz.
Arch. Dermatol. (USA), 105, n° 1, 73-78 (1972).

102. RASHAD A.L. & EVANS C.A.
A difference in sites of DNA synthesis in virus-induced (Shope) and in chemically induced epidermal tumors of rabbit skin.
Cancer Res., 27, 1639-1647 (1967).

103. RELIAS A.& SAKELLARIOU G.
Epydermodysplasie verruciforme de Lewandowsky et Lutz.
Ann. Dermatol. Syph., 91, n° 3, 279-284 (1964).

104. RELIAS A., SAKELLARIOU G. & TSOITIS G.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz à multiples epithéliomas.
Ann. Dermatol. Syph., 94, n° 5-6, 501-514 (1967).

105. REYNOLDS E.S.
The use of lead citrate at high pH as an electron stain in electron microscopy.
J. Cell Biol., 17, 208-212 (1963).

106. RICHARDSON K.S., JARETT L. & FINKE E.M.
Embedding in epoxy resins for ultrathin sections in electron microscopy.
Stain Technology, 35, 313, (1960).

107. RIMBAUD P., PAGES A., & RAVOIRE J.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz avec transformation epithéliomateuse.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph., n° juillet-août, 334-335 (1963).

108. ROSS C.M.
On the fundamental identity of epidermodysplasia verruciformis, acrokeratosis verruciformis and disseminated plane warts.
Brit. J. Derm., 85, suppl. 7, 102-109 (1971).

109. RUITER M. & VAN MULLEN P.J.
Demonstration by electron microscopy of an intranuclear virus in epidermodysplasia verruciformis.
J. Invest. Dermatol., 47, n° 3, 247-252 (1966).

110. RUITER M.
Malignant degeneration of skin lesions in epidermodysplasia verruciformis.
Acta Dermatol. Venereol., 49, 309-313 (1969).

111. RUITER M. & VAN MULLEN P.J.
Further histological investigations on malignant degeneration of cutaneous lesions in epidermodysplasia verruciformis.
Acta Dermatol. Venereol., (Stockholm), 50,205-211 (1970).

112. RUITER M.
On the histomorphology and origin of malignant cutaneous changes in epidermodysplasia verruciformis.
Acta Dermato. Venereol (Suède), 53, n° 4, 290-298 (1973).

113. SAINTE MARIES G.A.
Paraffin-embedding technique for studies employing immunofluorescence
J. Histochem. Cytochem., 10, 250-256 (1962).

114. SCHELLANDER F. & FRITSCH P.
Epidermodysplasia verruciformis : Neue aspekte zur symptomatologie und pathogenese.
Dermatologica, 140, 251-263 (1970).

115. SHIRODARIA P.V. & MATTHEWS R.S.
An immunofluorescence study of warts.
Clin. Exp. Immunol., 21, 329-338 (1975).

116. SHOPE R.E.
Infections papillomatosis of rabbits.
J. Exp. Med., 58, 607-624 (1933).

117. SINGH O.P. & NAYYAR K.C.
Epidermodysplasia verruciformis (a case report).
Indian J. Dermatol. Venereol (India), 39, n° 1, 26-28 (1973).

118. STEVENS D.A., FERRINGTON R.A., MERIGAN T.C. & MARINKOVICH V.A.
Randomized trial of transfer factor treatment of human warts.
Clin. Exp. Immunol., 21, 520-524 (1975).

119. SULLIVAN M. & ELLIS F.A.
Epidermodysplasia verruciformis.
Arch. Dermatol. Syph., 40, 422-432 (1939).

120. TARNABUONI G.
Epidermodysplasia verruciformis.
G. Ital. Derm. Sif., 70, 557-572 (1929).

121. TEMINE M.P.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph., 77, 212-213 (1970).

122. THIVOLET J., CLAUDY A., ORTONNE J.P., BOUCHET B. & BATHIAS J.
Action de la vaccination par le BCG sur les verrues et les végétations vénériennes.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph., 82, n° 1, 20-23 (1975).

123. TRENCHEV P., SNEYD P. & HOLBOROW E.J.
Immunofluorescent tracing of smooth muscle contractile protein antigens in tissues other than smooth muscle.
Clin. Exp. Immunol., 16, 125-130 (1974).

124. TSOITIS G., DESTOMBES P., RAVISSE P. & ANCELLE G.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky Lutz observée chez un Camerounais.
Bull. Soc. Pathol. exotique, 66, n° 3, 411-426 (1973).

125. TSUJI T., ABE Y., SUGAI T. & SAITO T.
Generalized verruca plana.
Dermatologica, 140, n° 3, 142-149 (1970).

126. VACCARI R. & BALLOTTI RICCI M.G.
Sulla epidermodisplasia verruciforme di Lewandowsky-Lutz.
G. Ital. Dermatol., 47-113, 412-416 (1972).

127. VIAL A.M.
Etat actuel des connaissances à propos de l'Epidermodysplasie Verruciforme de Lewandowsky-Lutz.
Thèse n° 36, Lyon (1974).

128. VIAL A.M., MAZAURIC F.X., BONNAYNE R., PRUNIERAS M. & DUVERNE J.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz : évolution tumorale très lente.
Réunion Dermatol. Rhône-Alpes, Soc. Fr. Dermatol. Syph.
Saint-Etienne, 11 oct. 1975.

129. WALSMAN M. & MONTGOMERY H.
Study of epidermodysplasia verruciformis in relation to verruca plana and epithelial naevus.
Arch. Dermatol. Syph., 45, 259-282 (1942).

130. WEILL B.
Les déficits immunitaires de l'homme.
Nouvelle Presse Médicale, 2, n° 34, 2271-2273 (1973).

131. WENDLBERGER J.
Epidermodysplasia verruciformis.
Arch. f. Dermatu Syph., 179, 707-716 (1939).

132. WILLIAMS M.G., HOWATZON A.F. & ALMEIDA J.D.
Morphological characterization of the virus of the human common wart (verruca vulgaris).
Nature, 189, 895-897 (1961).

133. WISE F. & SATENSTEIN D.L.
Epidermodysplasia verruciformis (Lewandowsky-Lutz).
Arch. Dermatol. Syph., 40, 742-754 (1939).

134. WOLFOWICZ G.
Epidermodysplasie verruciforme de Lewandowsky-Lutz : maladie génétique ou virale ?
Thèse n° 33, Nancy (1959).

135. YABE Y., OKAMOTO T., OHMORIS S. & TANIOKU K.
Virus particles in epidermodysplasia verruciformis with carcinoma.
Dermatologica, 139, 161-164 (1969).

136. YABE Y.
Papillomes et virus chez l'homme.
Nishinihon J. Urol. (Jap.), 35, n° 2, 109-112 (1973).

137. YABE Y. & KOYAMA H.
Virus and carcinogenesis in epidermodysplasia verruciformis.
Gann, (Jap.), 64, n° 2, 167-172, (1973).

138. YABE Y. & SADAKANE H.
The virus of epidermodysplasia verruciformis : electron microscopic and fluorescent antibody studies.
J. Invest. Dermatol., 65, n° 3, 324-330 (1975).

139. ZILBER L.A.
On the interaction between tumor viruses and cells. A virogenetic concept of tumorigenesis.
J. Nat. Cancer Inst., 26, 1311-1319 (1961).